

2004

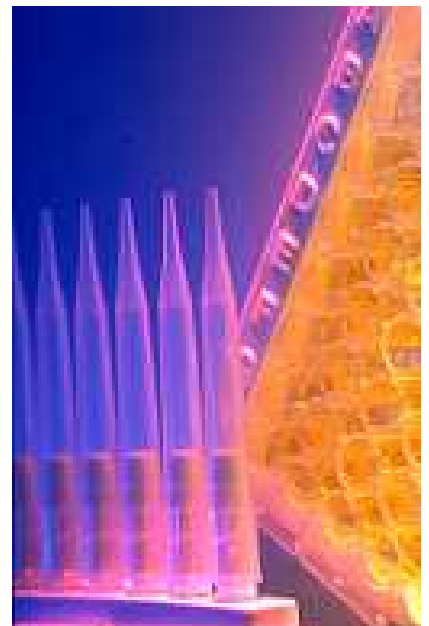
*Pme, Innovation technologique
et Secteurs d'application*

Direction
Technologie
Projets
Européens

oseo *anvar*

Pharma – Biotech

Anne Valère MARIONNET





S o m m a i r e

INTRODUCTION	5
1. Définitions et tendances technico-économiques du secteur	5
1.1 Définition du secteur Pharma-Biotech et des sous-secteurs étudiés (pharmacie, diagnostique et cosmétologie)	5
1.2- Evolution économique du secteur	6
1.2.1- Place de l'industrie pharmaceutique dans l'économie mondiale	6
1.2.2- Place de l'industrie pharmaceutique dans l'économie française	9
1.2.3- Place du secteur des biotechnologies dans l'économie mondiale.....	12
1.2.4- Place des biotechnologies dans l'économie française.....	14
1.3 Evolution technologique du secteur	17
1.3.1. Principales avancées technologiques en 2004	17
1.3.2. Les axes de développement	20
1.3.3. Effort de R&D du secteur au niveau européen et français	22
2. Analyse de l'action de OSEO anvar	25
2.1- Typologie des aides	25
2.2- Typologie des bénéficiaires	26
2.3- Répartition régionale des aides	31
2.4- Les créations et les jeunes entreprises	32
2.5- Les aides au recrutement.....	33
2.6- Partenariat	34
2.7- Positionnement technologique des projets	35
3 – Perspectives de l'année 2005 et conclusions	37
Annexe 1 : Tableau général des aides	39
Annexe 2 : Répartition régionale	40



INTRODUCTION

Les biotechnologies constituent un secteur stratégique qui figure au premier plan des priorités, tant de la politique de recherche que de la stratégie industrielle en France et en Europe. La majorité des recherches menées dans ce secteur concerne le développement de médicaments pour des maladies jusqu'ici incurables ou mal traitées. Ces développements constituent une source d'innovation majeure pour l'industrie pharmaceutique à la recherche d'un second souffle. Cependant les sociétés de biotechnologies éprouvent une réelle difficulté à mobiliser des financements d'amorçage limitant fortement la conduite de leur recherche. Après avoir décrit les grandes tendances techniques et économiques liées à ce secteur ainsi que les moyens originaux mis en œuvre pour financer les projets français et européens (PCRD,...), le présent bilan s'attachera à analyser l'innovation dans le secteur pharma-biotech, notamment à travers les aides à l'innovation attribuées par OSEO anvar aux Pme en 2004.

1. Définitions et tendances technico-économiques du secteur

1.1 Définition du secteur Pharma-Biotech et des sous-secteurs étudiés (pharmacie, diagnostique et cosmétologie)

Le secteur Pharma-Biotech est constitué essentiellement des biotechnologies appliquées à la santé. Celles-ci représentent près de 70% de l'ensemble des biotechnologies constituées également par les biotechnologies appliquées à la chimie-environnement et à l'agro-industrie.

1.1.1 L'industrie Pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique a pour mission la découverte, le développement et la mise au point de médicaments toujours plus efficaces, dans des conditions de production assurant la sécurité et la qualité, leur diffusion partout où ils peuvent contribuer à la santé des populations et leur surveillance après commercialisation (pharmacovigilance).

1.1.2 Les biotechnologies

Les biotechnologies se définissent par l'emploi de l'ensemble des techniques, méthodes et procédés utilisant des éléments du vivant (micro-organismes, cellules animales ou végétales, éléments subcellulaires ou molécules du vivant) pour développer de nouveaux produits, procédés et/ou services. Elles reposent sur des avancées scientifiques en biochimie, biologie moléculaire, génétique moléculaire, microbiologie, biologie cellulaire,...

Concrètement, les médicaments issus aujourd'hui des biotechnologies comprennent :

- des médicaments dont la production est issue d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires (insuline humaine, interférons, anticorps,...),
- des médicaments relevant de la chimie de synthèse mais dont la conception a fait appel aux biotechnologies à travers l'identification d'une cible cellulaire nouvelle (antipsychotiques, antiangiogéniques,...)

1.1.1.1 La biopharmacie

Les sociétés de biopharmacie développent de nouveaux médicaments et vaccins à partir des techniques dites de biotechnologies. Au sens strict, ces sociétés assurent l'intégralité des phases de développement de leurs produits, de la recherche à la commercialisation. Leur modèle de développement se rapproche de celui d'un laboratoire pharmaceutique¹.

1.1.1.2 Le diagnostic

L'industrie du diagnostic *in vitro* regroupe les entreprises assurant la conception, le développement, la fabrication et la mise sur le marché des dispositifs (réactifs et instruments) utilisés pour la réalisation des analyses de biologie médicale. Ces analyses peuvent être effectuées en prévention, dans un but d'aide au diagnostic ou pour le suivi des traitements.

1.1.1.3 La cosmétologie

Les produits cosmétiques et produits d'hygiène corporelle, sont définis selon la législation professionnelle comme étant toutes les substances ou préparations autres que les médicaments destinées à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain ou avec les dents et les muqueuses, en vue de les nettoyer, de les protéger, de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect, de les parfumer ou d'en corriger l'odeur.

1.1.3 Définition des domaines technologiques

Les domaines technologiques, transversaux, comprennent la génomique, la transcriptomique, la protéomique, la bioinformatique, la chimie combinatoire, la bioproduction, ... Ces domaines sont explicités dans le glossaire situé à la fin du bilan.

1.2- Evolution économique du secteur

1.2.1- Place de l'industrie pharmaceutique dans l'économie mondiale

Face à la mondialisation, aux avancées technologiques, à la disparité des prix et à la hausse des dépenses de santé, l'industrie pharmaceutique doit répondre à de nouveaux défis qui sont :

- la protection de l'ensemble des processus d'approvisionnement et de distribution conséquent à l'augmentation des médicaments contrefaits,
- le renforcement du cadre réglementaire des médicaments conséquent à la hausse des dépenses de santé,
- la compensation de la perte de brevets et l'appauvrissement des portefeuilles de candidats médicaments malgré le renouvellement ou l'amélioration galénique des produits existants,
- un tissu des sociétés de biotechnologies encore immature, surtout en Europe, ne permettant pas encore d'alimenter l'industrie pharmaceutique en produits innovants.

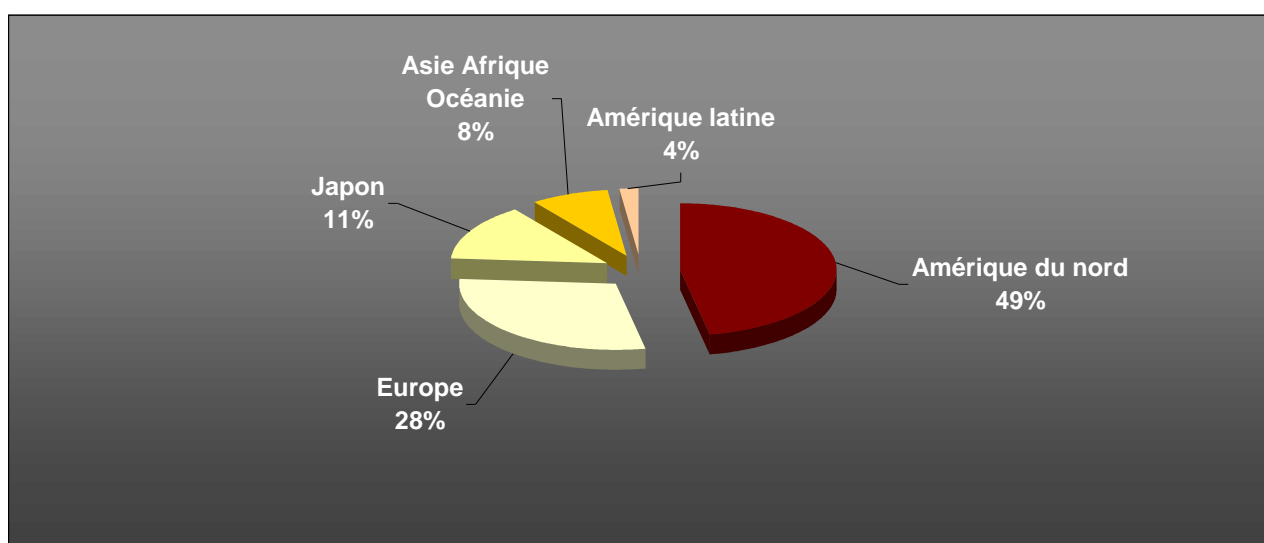
¹ Etude Xerfi, *Biotechnologies appliquées à la santé*, juillet 2003.

Ainsi, pour soutenir la croissance, les laboratoires sont appelés à mutualiser le développement et la commercialisation de produits sous forme d'accords de licence. D'autres font le choix de fusions et acquisitions².

1.2.1.1 Evolution du secteur dans le monde

Le marché mondial du médicament connaît une croissance moyenne de 10% par an depuis 1998³. Selon les dernières données d'IMS Health, les ventes de médicaments se sont établies à 500 milliards de dollars (417 milliards d'euros)⁴ en 2004. La France se situe au quatrième rang mondial avec 38 milliards d'euros.

Répartition des ventes de médicaments par zone géographique en 2004



Source : IMS Health

Le marché américain des médicaments augmente au rythme de 10.6% contre 8.6% pour le reste du monde. Cette croissance est surtout due à l'innovation. Néanmoins, la formidable prépondérance des Etats-Unis ne doit pas éclipser le poids croissant des marchés émergents, notamment chinois et indiens. En 2008, la Chine devrait devenir le 8^{ième} marché mondial⁵.

Au niveau mondial, les principales entreprises pharmaceutiques sont Pfizer, Glaxosmithkline, Novartis, Sanofi-Aventis, Johnson&Johnson, Astrazeneca,... D'après une étude d'IMS Health, les cinq principales classes thérapeutiques représentées en 2004 sont les anticholestérolémiants (5.8%), les antiulcéreux (4.9%), les anticancéreux (4.6%), les antidépresseurs (3.9%), et les antipsychotiques (2.7%)³.

Les principaux médicaments vendus dans le monde en 2004 sont les anticholestérols et les réducteurs de triglycérides avec des ventes totales de 30.2 milliards de dollars, en hausse de 12% par rapport à 2003. L'anticholestérol Lipitor® commercialisé par l'américain Pfizer reste le médicament le plus vendu dans le monde avec un chiffre d'affaires de quelques 12 milliards de

² *Pharmaceutiques*, N°120, Unilog, Octobre 2004

³ *Médicament et système de santé, LEEM, chiffres clés 2005 ; Pharmaceutiques N°115, Mars 2004.*

⁴ *Pharmaceutiques*, N°116, avril 2004.

⁵ *Pharmaceutiques*, N°122, Palmarès prescrire 2004, Jan vier 2005

dollars. Il est suivi par l'anticholestérol Zocor® de Merck avec 5.9 milliards de dollars⁶. Les anticancéreux figurent parmi les médicaments affichant les taux de progression les plus forts (+17%, 23.8 milliards de dollars).

Les médicaments dits « blockbuster », dont les ventes annuelles dépassent le milliard de dollars, ont été au nombre de 82 en 2004, soit 17 de plus qu'en 2003. Onze d'entre eux sont fabriqués par des sociétés de biotechnologies (source : Reuters).

Cependant, si la croissance du secteur demeure dynamique et stable ces dernières années, il est prévu un tassement de l'évolution des ventes mondiales autour de 4% par an d'ici à 2010⁷. Ce tassement résulte à la fois de la concurrence des génériques, du renforcement des politiques de maîtrise des dépenses et du ralentissement de l'innovation (nouvelles classes thérapeutiques). Ainsi, le développement des génériques, copies conformes des médicaments dont les brevets ont expiré, sera la conséquence de la chute brutale des ventes (50-70%) de plusieurs blockbusters tels que le Glucophage® ou encore l'Augmentin®⁸. L'avenir des blockbusters est controversé. Selon IMS, leur nombre ne cesserait de croître et passerait de 65 en 2003 à 105 en 2007. D'autres estiment leur avenir compromis par l'essor des biotechnologies et la mise au point de médicaments ciblés. Unilog estime ainsi à moins d'une douzaine le nombre de blockbusters lancés dans les 5 prochaines années.

Un dernier point inquiétant pour les acteurs du secteur concerne les médicaments contrefaits qui, selon la FDA, représentaient en 2004 10% du marché mondial (soit environ 50 milliards de dollars) et une industrie parallèle de 32 milliards de dollars⁹.

1.2.1.2 Cessions, Fusions et Acquisitions

La naissance le 20 août 2004 de Sanofi-Aventis, 3^{ème} groupe pharmaceutique mondial et 1^{er} groupe pharmaceutique européen, est issue de la fusion entre Sanofi-Synthelabo et Aventis. Sanofi-Synthelabo est devenu actionnaire d'Aventis à hauteur de 95,47 %⁷.

1.2.1.3 Les mesures économiques

Les Etats-Unis continuent d'investir afin de conserver leur place de leader du secteur pharmaceutique et biotechnologique. Le Royaume-Uni encourage l'innovation pharmaceutique, la Suisse conserve sa position d'excellence en investissant dans les secteurs de la santé et l'Allemagne, dont l'industrie pharmaceutique a quasiment disparu, s'est engagée à redynamiser ce secteur d'activité avant 2010. En France, le secteur pharmaceutique doit retrouver une place stratégique en relançant la recherche et le développement grâce à la mise en place d'une série de mesures par les pouvoirs publics et les industriels (fixation du prix du médicament, soutien aux projets de recherche, fiscalité des brevets,...)¹⁰.

Pour défendre leurs intérêts communs, améliorer leur partenariat avec l'industrie pharmaceutique et les sociétés de biotechnologies, sauvegarder l'attractivité de leur pays ou de leur région, les sociétés de recherche clinique sous contrat ou CROs, se regroupent désormais en association dans de nombreux pays. Il y a actuellement 1300 CROs dans le monde dont 500 en Amérique du nord (USA-Canada), 800 en Europe avec le plus fort contingent au Royaume-Uni, suivi de l'Allemagne puis de la France (80). L'objectif de ces associations est d'une part de faire face aux changements réglementaires de la recherche clinique et d'autre part, de devenir des interlocuteurs de choix de l'industrie pharmaceutique afin d'améliorer les conditions générales du partenariat Pharma-CROs. Les CROs se proposent, également de renforcer leur expertise dans

⁶ *Pharmaceutiques*, N°120, Octobre 2004.

⁷ *Pharmaceutiques*, supplément, N°120, Octobre 2004

⁸ *Biotech-info* N°256, février 2005

⁹ *Communiqué du « Rapport pharmaceutique mondial », Ernst & Young, mai 2005*

¹⁰ *Communiqué du « Rapport pharmaceutique mondial », Ernst & Young, mai 2005*

un contexte où les essais deviennent de plus en plus complexes du fait du développement des traitements ciblés demandant une plus grande sélection de volontaires et de l'accroissement des produits biotechnologiques.

Le coût global des essais cliniques par patient se trouve moins élevé en Europe centrale, en Amérique latine en Inde et en Asie qu'en Europe occidentale et le processus réglementaire reste plus compétitif. Ainsi, le nombre d'essais pré-AMM¹¹ dans ces pays est très important. La France se trouve bien souvent freinée dans son attractivité. A cela, plusieurs raisons : le manque de rigueur des investigateurs et de motivation des patients, doublés d'indiscipline et de nomadisme médical, de faible productivité ainsi que d'une mauvaise image de la recherche clinique¹².

1.2.1.4 L'environnement réglementaire

Le cadre réglementaire mondial, de plus en plus complexe, coûteux et risqué, contraint les pays comme l'Inde et la Chine à modifier leur réglementation afin de se mettre en conformité avec les normes internationales et d'attirer davantage d'investissements étrangers.

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a annoncé en novembre 2004 toute une série de mesures afin d'améliorer son dispositif de pharmacovigilance, c'est-à-dire de renforcer la sécurité des spécialités pharmaceutiques commercialisées aux Etats-Unis. Cette décision fait suite à deux affaires fortement médiatisées en 2004 concernant les dangers de l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et des risques cardio-vasculaires liés à l'anti-arthritique Vioxx®, commercialisé dans 80 pays par Merck&Co¹³.

Un renforcement de la réglementation pharmaceutique a lieu également au Royaume-Uni. Il se traduit, par la création d'une nouvelle commission à la « Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority » (MHRA) qui vise à développer la place et l'implication des patients dans la réglementation des médicaments¹⁴. De son côté l'EMA (Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments) a annoncé une réévaluation des médicaments de la même classe : Arcoxia® (etoricoxib) de Merck&Co, Celebrex® (celecoxib) et Bextra® (valdecoxib) de Pfizer et Prexige® (lumiracoxib) de Novartis¹⁵.

1.2.2- Place de l'industrie pharmaceutique dans l'économie française

1.2.2.1. Les entreprises en France

En France, l'industrie du médicament est un secteur d'activité majeur qui rassemble plus de 300 entreprises. Cette industrie reste encore morcelée par rapport à d'autres secteurs économiques, malgré un mouvement de concentration réel (on dénombrait 1 000 entreprises dans les années 50 et 5000 dans les années 70). Ce phénomène tient à la grande variété et au caractère spécifique des médicaments, aux techniques et aux marchés.

Les principaux laboratoires pharmaceutiques présents en France en 2004 sont des firmes internationales telles que Bristol-Myers-Squibb, GlaxoSmithKline, Merck, Roche, Novartis,

⁷ *La tribune, les Echos, 13 Août 2004*

¹¹ *AMM : Autorisation de mise sur le marché*

¹² *Pharmaceutiques, N°121, Novembre 2004*

¹³ *Pharmaceutiques, N°122, Décembre 2004.*

¹⁴ *Pharmaceutiques, N°122, Décembre 2004*

¹⁵ *Pharmaceutiques, N°120, Octobre 2004.*

Schering, Aventis-Sanofi, Beaufour Ipsen,... et des laboratoires indépendants tels que Pierre Fabre, et Servier.

1.2.2.2 Le chiffre d'affaires français

Les industries pharmaceutiques françaises réalisent en 2004 près de 38 milliards d'euros de chiffre d'affaires hors taxes contre 31,5 milliards d'euros en 2001¹⁵. Ceci confère à la France le statut de premier producteur européen (220 sites de production mais seulement 6 unités de production biologique) et la positionne devant le Royaume-Uni (21.7 milliards d'euros), l'Allemagne (21.3 milliards d'euros), l'Italie (18 milliards d'euros), l'Irlande et la Suisse¹⁶. Les exportations ont continué à progresser mais à un rythme peu élevé (+5.6%) par rapport aux années précédentes (+12% en 2001). La part des exportations représente 40% du chiffres d'affaires total¹⁷. En général, les industries du médicament consacrent des moyens importants en Recherche et Développement (10.5% de leur chiffre d'affaires). Le développement de la recherche privée est l'une des conditions essentielles de la compétitivité à long terme de la France.

Parallèlement, l'industrie pharmaceutique française subit une baisse relative dans le marché mondial (-1.8% en 14 ans), une perte des investissements en recherche et développement qui partent à l'étranger et une faiblesse de l'innovation¹⁸.

1.2.2.3 Les effectifs

Les effectifs du secteur pharmaceutique français affichent une croissance de 2 000 emplois chaque année et une croissance cumulée de 20% en 10 ans. Les effectifs sont d'environ 120 000 personnes en 2004 (visiteurs médicaux compris), dont 13 % dans la R&D.

1.2.2.4 Les échanges extérieurs

La France a connu, durant l'année 2004, une forte augmentation de l'excédent de ses échanges extérieurs en médicaments, sérums et vaccins à usage humains et vétérinaires. Elle a importé 9.7 milliards d'euros de biens (contre 6 en 2001) et en a exporté 15.3 milliards d'euros (contre 9,6 milliards d'euros en 2001), soit un solde de 5.6 milliards d'euros (contre 3,6 en 2001). Le chiffre d'affaires hors taxes en spécialités pharmaceutiques pour la médecine humaine s'est élevé à 38 milliards d'euros en 2004.

1.2.2.5. La Recherche et le Développement

Les études de R&D représentent un des postes d'investissement les plus important de l'industrie pharmaceutique (10.5%) d'autant plus que de nombreux projets sont arrêtés en cours de développement.

Un ralentissement de la croissance de l'industrie pharmaceutique est prévu ces 5 prochaines années. Celui-ci ne sera pas homothétique. Certaines aires thérapeutiques seront amenées à croître plus rapidement que d'autres. C'est le cas de l'oncologie, dont le développement sera stimulé par le Plan Cancer du gouvernement, les maladies du système nerveux central et les troubles du métabolisme. Les dirigeants sont beaucoup moins optimistes pour des secteurs qui

¹⁶ Médicaments et système de santé, LEEM, chiffres clés 2004

¹⁷ Médicaments et système de santé, LEEM, chiffres clés 2004

¹⁸ Chimie Pharma Hebdo, N°297, Mai 2005

ont pourtant connu une forte croissance ces dernières décennies à savoir les maladies cardiovasculaires et les maladies gastro-intestinales¹⁹.

1.2.2.6 Les mesures économiques en France

Le générique, considéré comme le « levier stratégique », doit permettre de générer plusieurs centaines de millions d'euros d'économies à l'assurance maladie en 2005. Trois évolutions ont été identifiées par la Cour des comptes : l'augmentation du taux de pénétration des génériques dans les classes « généricables » (350 à 440 M€ d'économies possibles), l'extension de leur répertoire (160 M€ dès 2004) et la baisse de leur prix. Ainsi, pour des classes telles que les hypertenseurs, les anti-dépresseurs ou les anti-ulcéreux, l'économie serait de 500-600 M€ en substituant des produits analogues à la molécule de référence. L'objectif serait d'obtenir au bout d'un an, une part de marché des génériques atteignant 60% des molécules onéreuses et 50% pour les autres²⁰.

Parallèlement, les industries pharmaceutiques productrices de molécules princeps²¹ mettent en œuvre diverses stratégies pour contrer la pénétration des génériques sur leur marché. Celles-ci visent à accroître la durée de protection par les brevets. En effet, après la découverte d'une molécule, toute une série de brevets est déposée par le laboratoire : brevet sur la molécule et ses différentes structures chimiques, leur mode de synthèse, leur forme, leur indication, etc. Cette multiplicité de brevets ainsi que leur échelonnement dans le temps ont pour effet d'augmenter la complexité d'identification des brevets valides par les producteurs potentiels de génériques et d'allonger la période d'exclusivité couverte par ceux-ci. D'autres stratégies consistent à diversifier la gamme de médicaments et détourner une partie de la prescription vers des produits encore protégés. Les laboratoires peuvent ainsi développer de nouvelles formulations (nouveau mode d'administration, libération prolongée,...), éventuellement brevetables elles aussi, mettre sur le marché de nouveaux dosages comportant moins de principes actifs pour une efficacité similaire ou permettant de diminuer le nombre de prises quotidiennes, produire des associations de principe actif ou encore développer des dérivés (isomères) de seconde ou troisième générations susceptibles de cannibaliser les précédents²². Enfin, de nombreux laboratoires ont développé des filiales dévolues à la production de génériques.

1.2.2.7 L'environnement réglementaire en France

L'industrie pharmaceutique est un des secteurs les plus réglementés en France en raison de son rôle lié à la santé publique et de la prise en charge collective de la majeure partie des coûts liés aux développements de médicaments.

La loi de santé publique, adoptée le 9 Août 2004, transpose en droit français la directive européenne du 4 Avril 2001 relative aux essais cliniques de médicaments. Elle modifie quelques points de la loi Huriot-Sérusclat de 1988 sur la protection des personnes se livrant à la recherche biomédicale. Ces recherches doivent être réalisées dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques et ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable, et non plus seulement consultatif, du comité de protection des personnes (CPP). Le nouveau texte stipule qu'aucune recherche biomédicale ne pourra être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé. Celui-ci devra être donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers, totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur²³.

¹⁹ *Pharmaceutiques, complément N°120, Octobre 2004.*

²⁰ *Pharmaceutiques, N°120, Octobre 2004.*

²¹ *Molécules qui génèrent un chiffre d'affaires significatif*

²² *La correspondance économique, Novembre 2004.*

²³ *Pharmaceutiques, N°121, Novembre 2004.*

Les ministres de la santé et de la recherche ont signé en 2004 le premier des 26 décrets d'application de la loi relative à la Bioéthique [loi N°2004-800 du 6 août 2004 (JO N°182 du 7 août 2004 p.14040) venant réviser les lois bioéthiques du 29 juillet 1994]. Il concerne le dispositif transitoire permettant aux chercheurs français d'importer des lignées de cellules souches embryonnaires humaines dans l'attente de la création de l'Agence de Biomédecine en 2005. Il ouvre ainsi la voie à la recherche sur l'embryon à des fins thérapeutiques (le clonage thérapeutique reste interdit) et précise notamment les modalités de contrôle de ces recherches (procédures d'autorisation, encadrement éthique,...).

1.2.3- Place du secteur des biotechnologies dans l'économie mondiale

L'émergence des biotechnologies constitue une rupture dans le monde du médicament, et dans les progrès de la santé. Les biotechnologies vont permettre non plus de soigner mais de prévenir les maladies en identifiant les raisons de leurs survenues, d'optimiser et personnaliser les traitements en administrant le bon médicament à la bonne personne au bon moment. Le traitement ne reposera plus seulement sur les médicaments mais sur un ensemble thérapeutique comprenant également les tests prédictifs, diagnostiques, métaboliques, le dépistage précoce, le suivi et la surveillance du patient²⁴.

1.2.3.1 Panorama du secteur

Il existe environ 4000 sociétés de biotechnologies dans le monde. Les Etats-Unis répertorient actuellement 1830 entreprises de biotechnologies (données Ernst & Young) tandis que l'Europe en comptabilise 1976, réparties principalement dans trois pays leaders : l'Allemagne avec 360 entreprises, le Royaume-Uni avec 331 entreprises et la France avec près de 300 entreprises. En Europe, peu de sociétés ont atteint la masse critique nécessaire pour sortir des produits pharmaceutiques sauf au Royaume-Uni.

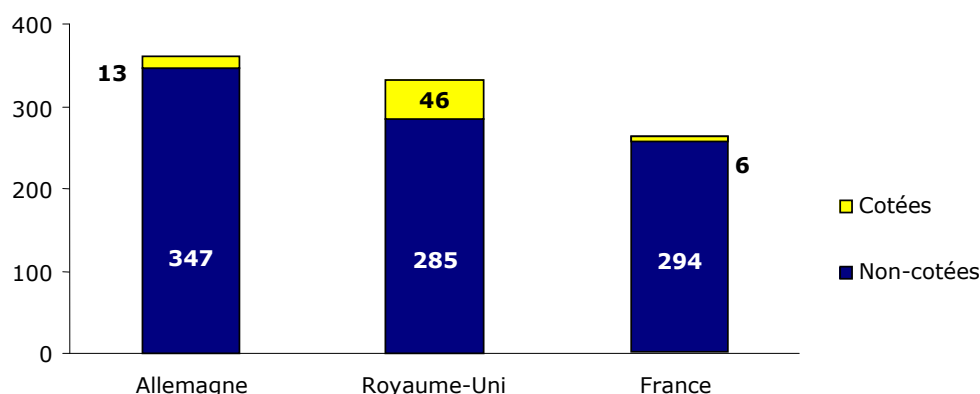
Le Japon recense 334 sociétés de biotechnologie en mars 2003 avec une particularité : 57% d'entre elles ont pour origine des grands groupes industriels japonais pas nécessairement en relation initiale avec le secteur des sciences de la vie, comme le constructeur automobile Honda. Le reste est issu soit de l'université soit des Instituts Nationaux de recherche. La Chine quant à elle recense 500 entreprises de biotechnologies créées autour de grands centres académiques spécialisés dans les sciences de la vie (Shanghai, Pékin et Wuhan). Les collaborations sont très étroites entre l'industrie et les laboratoires de recherche académique. Seule la législation en matière de propriété industrielle freine les partenariats avec l'étranger²⁵. Avec 45 nouvelles entreprises en 2004, l'Inde de son côté comptabilise 280 sociétés de biotechnologies qui emploient 11 800 personnes²⁶.

²⁴ *Pharmaceutiques*, N°120, Octobre 2004.

²⁵ *L'Usine Nouvelle*, N°2971, Juillet 2005

²⁶ *Biotech-info*, N°274, Juin 2005.

Pays leaders européens - Nombre de sociétés de biotechnologies (données Ernst & Young, 2002 ; LEEM)



1.2.3.2 Chiffres d'affaires et parts de marché

L'essor du secteur des biotechnologies est lié à la création de petites entreprises spécialisées souvent issues (excepté au Japon) du monde de la recherche académique.

Le marché mondial des biomédicaments a atteint près de 40 milliards de dollars en 2004 (8% du marché mondial de la pharmacie) contre 38 milliards en 2003 et devrait dépasser les 100 milliards de dollars d'ici à 2010 (12% du marché mondial de la pharmacie), soit un rythme de croissance annuel d'environ 14.6% selon une étude réalisée par Arthur D. Little²⁷. Ce chiffre d'affaires est actuellement réalisé par une vingtaine de laboratoires pour la majorité américains, qui commercialisent près de 200 biomédicaments (hormones de croissance, erythropoïétine, insuline, interférons ...)²⁸. En 2010 il devrait être lancé entre 80 et 140 nouveaux biomédicaments sur le marché mondial. Ces biomédicaments seront composés principalement par des anticorps monoclonaux thérapeutiques (entre 29 et 47) et des vaccins recombinés (entre 19 et 32)²⁹. Il est à noter que le chiffre d'affaires des sociétés de biotechnologies indiennes a crû de 36% en 2004, atteignant 1.07 milliards de dollars. Le gouvernement indien prépare un plan national en vue de doubler le chiffre d'affaires d'ici 2010³⁰.

Les produits biologiques représentent une part croissante des nouveaux médicaments de l'industrie pharmaceutique mis sur le marché. En 2004, 40% des molécules en développement dans l'industrie pharmaceutique étaient issus des biotechnologies contre 28% en 2002. Près de 60% de ces produits sont d'origine américaine. Le Danemark et la Suisse suivent avec 10% chacun, la France arrive en quatrième position³¹.

Mais déjà, quelques 40% du chiffre d'affaires des biomédicaments sont menacés par l'expiration de leurs brevets aux Etats-Unis qui arrivent à échéance d'ici fin 2006 et l'arrivée de leurs génériques dans la mesure où ceux-ci sont rentables (sources : Alcimed, Arthur D. Little, l'Usine nouvelle, janvier 2005).

1.2.3.3 Recherche et Développement

²⁷ *Pharmaceutiques*, N°122, Décembre 2004

²⁸ *Etat des lieux, les biomédicaments en France en 2004* www.leem.org

²⁹ *L'Usine nouvelle*, N°2946, janvier 2005.

³⁰ *Biotech-info*, N°274 Juin 2005

³¹ *Pharmaceutiques*, Juin 2005

En moyenne, les sociétés de biotechnologies dépensent environ 100 000 dollars en R&D par employé par an contre 45 000 dollars dans l'industrie pharmaceutique. Du fait de l'arrivée des produits en phase de commercialisation, ce ratio va tendre à diminuer pour se rapprocher des ratios d'investissements en R&D des grands groupes pharmaceutiques³².

Le poids de l'industrie des biotechnologies dans le marché pharmaceutique mondial est fort. Selon Burrill & Co, près de 700 produits sont en cours d'essais cliniques aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, dont plus de 250 en phase III. Selon une étude de PhRMA de 2004, la moitié de ces candidats médicaments (324) provient de sociétés de biotechnologies américaines. 154 sont destinés à l'oncologie, 43, aux maladies infectieuses, 26 aux maladies auto-immunes, 17 à lutter contre le SIDA et le reste est partagé avec les autres catégories thérapeutiques. Lors du 1^{er} trimestre 2004, 4 autorisations de mise sur le marché parmi les 108 enregistrées ont été accordées pour des molécules majeures : Avastine® de Genentech, Antegen® de Biogen/IDEC, Estorra® de Separaccor et Erbitux® d'ImClone.

1.2.3.4 Propriété industrielle

L'organisation mondiale de la propriété industrielle a enregistré en 2004 un record de demandes internationales de brevets (120 000). Les Etats-Unis restent en tête du classement avec 41 870 dossiers déposés (35%), La Chine et la Corée affichent une très forte progression avec respectivement 1 782 (1.5% et une hausse de près de 38% par rapport à 2003) et 3 521 dépôts (hausse de 19.3% par rapport à 2003). La France occupe la quatrième place avec 5 281 dépôts et progresse de 2.3% par rapport à 2003. Le secteur pharmaceutique, cosmétique et dentaire reste le plus important des déposants de brevets dans le monde. Il représente 6% du nombre total des dépôts en 2004 (6 715 dépôts) mais se trouve en recul de 5.4% par rapport à 2003. Parmi les 50 sociétés les plus fortes dépositaires de brevets en 2004, figurent cinq laboratoires pharmaceutiques : Bayer (14^{ième}), AstraZeneca (34^{ième}), Novartis (39^{ième}), Merck&Co (45^{ième}) et GSK³³ (47^{ième})³⁴.

1.2.4- Place des biotechnologies dans l'économie française

Le paysage français des biotechnologies représente entre 260 à 300 sociétés employant près de 5 000 personnes soit près de 6% de l'effectif total européen des entreprises du secteur (82000 employés). La France se trouve aujourd'hui en 3^{ième} position derrière l'Allemagne et le Royaume-Uni en nombre d'entreprises. La majorité des entreprises est focalisée sur la santé humaine. Les principaux axes thérapeutiques de spécialisation sont l'oncologie, le système immunitaire, l'infectiologie et le système nerveux central. Les sociétés jeunes, possèdent des portefeuilles de molécules thérapeutiques bien fournis mais à des stades très précoces. En 2004, 103 molécules étaient en phase pré-clinique, 30 en phase I clinique, 32 en phase II, et 7 en phase III³⁵ (cf glossaire).

Dans son *Panorama 2004* sur les biotechnologies en France, l'association France Biotech souligne la présence d'une poignée de leaders qui emploie chacun une centaine de personnes. Ils sont cotés en Bourse et ont déjà commercialisé plusieurs médicaments. Mais le gros du peloton est constitué par des *start-up* qui ne dégagent pas encore de bénéfices et dont plus du tiers ont moins de trois ans. Ce qui, selon l'association, traduit bien la jeunesse du secteur et la longueur des cycles de R&D. Il faut en effet dix à quinze ans de recherche et développement et environ 800 millions d'euros pour mettre un médicament sur le marché.

Afin de favoriser le développement des sociétés innovantes, le statut de la jeune entreprise innovante adopté dans la loi de finances 2004 vise à alléger les charges sociales et la fiscalité de

³² *Evolution économique du secteur aux USA, Missions économiques, mars 2004.*

³³ *GSK : GlaxoSmithKline*

³⁴ *Pharmaceutiques, Communiqué OMPI, Mars 2005*

³⁵ *Le secteur français des biotechnologies : décembre 2004, France-Biotech.*

celles-ci. Les sociétés éligibles doivent consacrer au moins 15% de leurs dépenses en R&D³⁶. Cependant rien n'est gagné à l'aube où s'ouvre la perspective de gigantesques marchés (la Chine et l'Inde) et où se renforce la concurrence au sein de l'Europe.

1.2.4.1. Typologie des entreprises

Les sociétés de biotechnologies sont encore jeunes en France. Elles sont positionnées sur des développements de produits ou de services à forte valeur ajoutée. Elles n'ont, pour la grande majorité d'entre elles, pas encore atteint la phase de commercialisation de leurs produits. Un grand nombre d'entre elles est issu de transferts de technologie et reste implanté près des grands centres de recherche ou près des centres hospitaliers. Les sociétés de biotechnologies peuvent ainsi bénéficier d'une aide matérielle et logistique, de même que de collaborations indispensables à leur développement (exemple, génopôle d'Evry,...).

1.2.4.2 Effectifs

Les effectifs employés dans la biotechnologie française (près de 5000) restent largement inférieurs à ceux employés aux Royaume-Uni (près de 15 000) ou en Allemagne (près de 12 000). La taille des entreprises françaises reste faible (17 salariés en moyenne) par rapport à celle du Royaume-Uni (47 salariés) et de l'Allemagne (37 salariés)³⁷. Le secteur français des biotechnologies, très atomisé, demeure encore composé d'une majorité de petites structures.

1.2.4.3 Chiffres d'affaires

La France a réalisé près de 800 millions d'euros de chiffre d'affaires³⁸. Les 15 premières entreprises françaises de biotechnologies françaises sont Cerep, Flamel technologies, Genfit, Biogemma, Exhonit therapeutics, IDM, Cayla invivogen, Greentech, Argene, Idenix, Galenix, Hybrigenics, TBF, Proteus et Transgene³⁹. La France se classe derrière le Royaume-Uni (près de 4 Milliards d'euros) et l'Allemagne (1 Milliard d'euros).

1.2.4.3 Financements publics/privés

D'un point de vue financier, aucune introduction à la bourse de Paris ne s'est réalisée en biotechnologie depuis celle de NicOx en 1999. D'autre part, l'investissement par le capital risque reste très sélectif. Il est noté une réelle pénurie de liquidité et un réel besoin en fonds d'amorçage et en pré-IPO (financement avant introduction en bourse).

La France est dotée de 5 fonds nationaux d'amorçage et de 7 fonds régionaux en fin 2002 ce qui est peu si on prend en considération l'ensemble des sociétés de biotechnologie. Parmi les fonds nationaux, Bioam est entièrement dédié aux biotechnologies. Il est doté de 51 millions d'euros levés auprès d'investisseurs publics et privés et a une capacité d'intervention pour une vingtaine de start-up. Ce fonds a été créé en 2000 par la CDC PME, filiale de la Caisse des dépôts et Consignation, AXA private Equity, la caisse d'épargne et de prévoyance Rhône-Alpes Lyon, et trois organismes de recherche (le CNRS, l'INRA, et l'INSERM). A ce jour, il a investi dans neuf sociétés de biotechnologie (Mutabilis, Integragen, Ademtech, Libragen, Aureus Pharma, Aptanomics, Mutabilis, Cytheris et TXCell)⁴⁰.

Un fond de capital-risque en biotechnologie nommé « Pharmavent », lancé officiellement en novembre 2004, est consacré entièrement à l'investissement dans de jeunes sociétés de

³⁶ IneumConsulting, *Journée Biotech de l'AMIPS*

³⁷ *Les enjeux de l'industrie du médicament pour l'économie française, Etude Leem*, Avril 2005

³⁸ *Compilation d'auteurs (Presse, Deloitte et touche, Ernst & Young,...)*

³⁹ Source : *Burrill & Compagny/Panorama des biotech 2002/ Ernst & Young.*

⁴⁰ www.Bioam.fr

biotechnologie axées sur la santé humaine, et particulièrement celles ayant des produits entrant en essai clinique. Ce fond est doté de 75 millions d'euros levés à parité auprès de Sanofi-Aventis et la Caisse des dépôts et Consignations⁴¹.

D'autres fonds, qui ne sont pas spécifiquement réservés aux biotechnologies, ont également été mis en place comme le FCJE, fond de co-investissement pour les jeunes entreprises, qui a investi 20 millions d'euros dans les sciences de la vie, et certains fonds régionaux. Enfin, un fond de garantie spécial biotechnologies, doté de 40 millions d'euros, Biotech Garantie SAS, géré par la Sofaris, permet de garantir des investissements et des prêts bancaires. Vingt-trois fonds de capital-risque en bénéficient actuellement, ce qui correspond environ à 150 millions d'euros d'investissements en fonds propres garantis.

L'année 2004 aura vu une reprise des investissements privés en France principalement durant les deux premiers trimestres. Les plus fortes levées de fond ont été réalisées par les sociétés NEURO 3D (31.5 M€), Carex (25 M€), Faust Pharmaceutical (16M€), Innate Pharma (15 M€), Novagali Pharma (14.2 M€), Clinigenetics (13 M€)...

Outre les tours de table, la biotechnologie profite de la vague d'alliances avec les laboratoires pharmaceutiques. D'autant que la pharmacie s'intéresse de plus en plus à des projets plus en amont⁴². Nous pouvons mentionner l'accord de R&D et de licence signé entre la société Nautilus Biotech et Serono pour le développement d'une hormone de croissance humaine de nouvelle génération, entre ObeTherapy et le groupe Zambon en vue de l'identification de petites molécules pour le traitement des troubles du métabolisme, ou encore entre IDM et le Walter Reed Army Institute of Research (Maryland) pour la production et la conduite d'un essai clinique de phase II d'un vaccin anticancéreux (antigène KSA)⁴³.

1.2.4.4 Fusions-acquisitions

La société Molecular Engine Laboratories, spécialisée dans la découverte de nouvelles thérapies anticancéreuses, a été rachetée in extremis par la société Cerep en 2004. La même année, la société de biotechnologie française Synt:em devait signer un accord avec Sonus Pharmaceuticals, Groupe américain, pour le rachat de l'ensemble de ses titres (transaction de 30 M\$). Le français dispose de 3 molécules candidates au traitement de la douleur susceptibles d'entrer en phase clinique d'ici un ou deux ans et apporte un portefeuille de molécules anticancéreuses (tumeurs solides, cancer du poumon,...). Cependant en 2005 la société américaine renonce à cette opération contraignant la société française à réduire ses coûts pour économiser le cash disponible et se focaliser sur le développement de deux de ses molécules destinées à lutter contre la douleur et susceptibles de créer de la valeur rapidement. La société n'abandonne pas pour autant l'option d'une fusion-acquisition. En janvier 2005, la société Urogène spécialisée dans les pathologies urologiques a cédé l'essentiel de ses actifs à Pierre Fabre. D'autre part, après sa tentative boursière avortée à Paris en juin 2004, la société IDM (Immuno Designed Molecules) spécialisée en immunothérapie cellulaire a fusionné en mars 2005 avec son partenaire américain Epimmune afin d'obtenir une masse critique suffisante pour une introduction sur le Nadsdaq⁴⁴.

1.2.4.5 Mesures économiques

Après le lancement du plan cancer en 2003, un plan national pour lutter contre les maladies rares a été lancé en 2004 par les ministres Philippe Douste-Blazy, et François d'Aubert ainsi que par Marie-Anne Monchamp, secrétaire d'Etat aux personnes handicapées. Ce plan, doté de 100

⁴¹ *Pharmaceutiques*, N°122, décembre 2004.

⁴² *Biotech.info*, N°201 novembre 2003.

⁴³ *Pharmaceutiques*, N°121, Novembre 2004.

⁴⁴ *Les Echos*, Mai 2005

millions d'euros sur 4 ans (2005-2008), répertorie 6 domaines clefs : l'épidémiologie, la caractérisation génétique et moléculaire, la physiopathologie, les tests de diagnostic, les nouvelles thérapies et l'impact psychosocial des maladies⁴⁵.

D'autre part, pour garder sa recherche pharmaceutique, la France souhaite également développer des domaines pertinents tels que le cancer et les neurosciences, favoriser des synergies entre la recherche publique et privée et augmenter le nombre d'unités mixtes de recherche. En matière de recherche appliquée, la France souhaite mettre l'accent sur le développement de la recherche clinique et des études pharmaco-épidémiologiques⁴⁶.

Concernant le bioterrorisme, 2004 a vu le jour, en France, d'un Groupement de Recherche nommé « Recherche sur les facteurs de virulence et en biodéfense ». Ce Groupement réunit près de 300 chercheurs dont les équipes CNRS de Didier Raoult et Jean-Michel Claverie (Marseille). Il compte dans ses rangs quatre sociétés de biotechnologies : SelectBiotics, Idenix, Antidote Pharma, et Inodiag. Le financement de ce groupe de recherche est minime. Il est uniquement destiné à coordonner les recherches. L'appel à projet « Biosécurité » initié par le ministère délégué à la recherche représente un geste prometteur mais limité du gouvernement pour le développement de la recherche dans ce domaine. Il devrait subventionner des projets dans les domaines du diagnostic, de la surveillance, de l'épidémiologie, et de la prise en charge thérapeutique vis-à-vis d'agents pathogènes (variole, antrax,...). Dans le domaine privé, l'appel d'offre Biotox, initié par Inserm Transfert a récompensé 22 projets dans les domaines diagnostiques et thérapeutiques, qui devraient bénéficier globalement de 4.6 M€ de subvention versées par Sanofi-Aventis et Bayer AG⁴⁷.

1.3 Evolution technologique du secteur

1.3.1. Principales avancées technologiques en 2004

La très grande majorité des médicaments issus des biotechnologies commercialisés ou en développement s'adresse à des maladies rares⁴⁸ ou encore à des pathologies graves pour lesquels il n'existe pas de solutions thérapeutiques satisfaisantes tels que les cancers, les maladies neuro-dégénératives, les maladies infectieuses et les maladies métaboliques.

1.3.1.1. Les médicaments universels

Les médicaments universels à base d'ARN dit « interférent » ou ARNi pourraient permettre de soigner aussi bien les cancers, les pathologies dégénératives ou encore les infections virales grâce à un seul et unique procédé. L'objectif est de désactiver les gènes impliqués dans les processus de nombreuses pathologies⁴⁹. Efficace *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, si ils le sont également chez l'homme, les médicaments ARN pourraient devenir une arme révolutionnaire dans le traitement d'un large éventail de maladies⁵⁰. Les médicaments ARNi présenteraient de

⁴⁵ *Pharmaceutiques*, N°122, Décembre 2004.

⁴⁶ *Pharmaceutiques*, N°120 Octobre 2004.

⁴⁷ *Biofutur*, N°250, Décembre 2004.

⁴⁸ *Pour qu'une pathologie fasse l'objet de recherches il faut qu'elle ait un large impact sur une population donnée. C'est pourquoi les maladies orphelines sont souvent exclues de tout protocoles de recherche.*

⁴⁹ *L'usine nouvelle Supplément au N°2849/Novembre 20 02*

⁵⁰ *Science et vie*, N°1048, Janvier 2005

nombreux avantages non seulement par leur absence d'immunogénicité, leur faible toxicité, et leur forte spécificité mais également par leur stratégie de développement plus simple permettant d'accélérer la mise sur le marché de nouvelles drogues⁵¹.

Plusieurs sociétés de biotechnologies se sont spécialisées dans la découverte et le développement de médicaments ARN par l'utilisation d'ARN interférents. C'est le cas des sociétés Cyclacel (Dundee, Royaume-Uni) et Cenix (Dresde, Allemagne). La société la mieux capitalisée aujourd'hui est la société américaine Alnylam pharmaceuticals (Cambridge, Massachussets) qui est issue de la fusion-acquisition en juillet 2003 d'Alnylam et de l'allemande Ribopharma orientées toutes deux en oncologie (cibles impliquées dans l'angiogenèse, protéine RB,...). D'autres sociétés telles que Sirna therapeutics agissent sur la stabilité des ARNi⁵². Des essais cliniques chez l'homme sont annoncés pour 2005. D'autres applications encore au stade de recherche sont étudiées à l'institut technologique de Lausanne. Elles concernent entre autres une forme familiale de la sclérose amyotrophique latérale (syndrome de Lou Gehrig caractérisé par une perte du contrôle nerveux des muscles).

Les ARNi sont également utilisés en recherche académique afin d'étudier la fonction des gènes.

1.3.1.2 La thérapeutique ciblée

La thérapeutique ciblée est considérée comme une nouvelle discipline de recherche. Cette discipline a émergé des progrès de la recherche fondamentale et en particulier de la compréhension moléculaire des pathologies humaines. Elle définit des molécules à la fois extrêmement efficaces sur les cellules altérées et spécifiques des tissus pathologiques versus des tissus sains. Les deux principales approches sont la radio-immunothérapie et l'immunothérapie cellulaire.

1.3.1.2.1 La radio-immunothérapie

La radio-immunothérapie ou RIT est une forme de radiothérapie interne utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal (AcM) reconnaissant un antigène (Ag) exprimé sur les cellules tumorales et couplé à un radioélément ou encore à une particule magnétique responsable de la destruction des cellules tumorales. L'AcM peut aussi contribuer à l'effet tumoricide en stimulant les mécanismes de défense du système immunitaire et en induisant une mort cellulaire programmée (ou apoptose). Le radioélément le plus utilisé est l'yttrium 90 mais il peut s'agir également de biens d'autres selon le type de tumeur tel que l'iode 131 pour les cancers de la thyroïde. L'efficacité a déjà été démontrée en hématologie sur le lymphome malin non hodgkinien. En France, des AcM humanisés ou non (Zevalin) et marqués à l'yttrium 90 sont en cours d'évaluation clinique. Le Zevalin a déjà obtenu une AMM aux Etats-Unis et devrait recevoir l'AMM en Europe pour le traitement des récurrences de lymphome malin non hodgkinien de bas grade. L'efficacité de la RIT reste à être démontrée pour les tumeurs solides, plus radio-résistantes. Jusqu'à présent, les réponses de ces tumeurs au traitement RIT étaient peu concluantes. Des optimisations restent nécessaires. Néanmoins la combinaison de différentes thérapies ciblées apparaît une approche particulièrement prometteuse. Le ciblage des différents types cellulaires impliqués dans la survie tumorale apporterait probablement un bénéfice.

1.3.1.2.2 L'immunothérapie cellulaire

⁵¹ *Biofutur N°228, Décembre 2002*

⁵² *L'interférence ARN, le nouvel horizon des biotechs ; Vivant N°2 ; Y. Esnault*

On entend par immunothérapie, l'activation des cellules du système immunitaire de l'hôte, notamment les lymphocytes T, pour lutter contre les cellules altérées par reconnaissance de molécules cibles à leur surface, appelées antigènes. Les concepts de l'immunothérapie anti-tumorale ainsi que les améliorations technologiques qui en découlent ont considérablement évolué ces dernières années⁵³. Chez les patients atteints d'un cancer, les cellules tumorales deviennent faiblement immunogènes et ne sont plus détruites par le système immunitaire. La tendance actuelle vise à induire ou augmenter la réponse immunitaire anti-tumorale. Plusieurs approches technologiques sont en développement. La plus ancienne, l'immunothérapie non spécifique consiste à activer le système immunitaire de manière non ciblée par administration d'interféron ou d'interleukine. La plus récente, l'immunothérapie ciblée ou **vaccination thérapeutique**, consiste à identifier des antigènes spécifiques de tumeurs ou de tissus pathologiques, masquées dans les cellules saines, afin de les faire exprimer ex-vivo par les cellules présentatrices de l'hôte (cellules dendritiques) avant de les réintroduire dans l'organisme des malades.

La vaccination thérapeutique est en effervescence depuis quelques années grâce notamment aux progrès de l'immunologie. Le marché mondial potentiel de la vaccination thérapeutique s'exprime en milliards d'euros. La possibilité à court terme de voir émerger des traitements par cette approche, offre des perspectives médicales très larges pour les maladies chroniques, qu'elles soient infectieuses ou cancéreuses. Cette approche nécessite de bien connaître les antigènes spécifiques de chaque type de cancer. De tels vaccins sont aujourd'hui élaborés par des sociétés comme IDM en France ou Dendreo aux USA pour lutter contre le cancer de la prostate, Aventis-Pasteur pour lutter contre le cancer colorectal et le mélanome ou encore Transgène pour lutter contre les cancers du poumon, du sein, et bientôt de la prostate et du rein⁵⁴. Ces vaccins thérapeutiques pourront être appliqués de manière curative dans le futur.

1.3.1.3. La bioproduction

La France accuse un retard en matière de production de médicaments issus des biotechnologies (biomédicaments) en ne comptant que 6 unités de production de lots commerciaux ne permettant pas de satisfaire la production des nouveaux biomédicaments développés dans les années à venir. Les contraintes liées à cette production entraînent des investissements lourds de l'ordre de 250 Millions d'euros (Boehringer Ingelheim, Allemagne)⁵⁵. D'autre part, les durées d'obtention d'une usine sont au minimum de cinq ans (trois ans pour la construction et deux ans pour l'approbation du site par les autorités réglementaires). C'est pour cette raison que jusqu'à présent, seuls les groupes pharmaceutiques pouvaient construire ces usines. La majorité des unités de bioproduction se situent en Amérique du nord et en Europe du nord. En France, quelques sociétés de biotechnologies disposent en 2005 de petites capacités de production pour le service. Il s'agit de Vivalis, Protein'eXpert et MabGene⁵⁶.

La bioproduction consiste à produire en quantité industrielle et de manière contrôlée des protéines rares ou complexes qui ne peuvent pas être synthétisées par voie chimique. Le gène codant pour une protéine d'intérêt thérapeutique donnée (anticorps monoclonaux, interleukines, ...) est introduit par génie génétique dans une cellule hôte utilisée comme une usine vivante (bactérie, levure, cellule végétale, cellule animale type CHO, cellules souches embryonnaires de lapin ou poule...), afin que celle-ci la synthétise. D'après Datamonitor le marché mondial des protéines recombinantes (EPO, insuline, anticorps monoclonaux,...), évalué à près de 30 Milliards de dollars en 2002, devrait connaître une croissance importante à l'avenir (50 milliards de dollars en 2010⁵⁷,). En effet, le séquençage du génome humain et les avancées de la protéomique ouvrent la voie à la conception de nouveaux médicaments issus de protéines

⁵³ *Biofutur*, N°249, Novembre 2004

⁵⁴ *Biotech-info*, N° 169, Février 2003

⁵⁵ *L'Usine Nouvelle*, N°2946, janvier 2005

⁵⁶ *L'Usine Nouvelle*, N°2946, janvier 2005

⁵⁷ *Biotech-Info*, N° 156, Novembre 2002

recombinantes. L'enjeu pour les sociétés de biotechnologie est alors de fournir aux laboratoires pharmaceutiques des quantités importantes de ces protéines, dans le respect de la qualité et à moindre coût.

1.3.1.4. La thérapie cellulaire

Depuis quelques années, les essais se multiplient chez l'animal mais aussi chez l'homme pour explorer cette nouvelle voie de recherche, appelée **thérapie cellulaire**, qui consiste à remplacer des cellules anormales ou disparues par des cellules saines. Ainsi, des neurones fœtaux ont déjà été greffés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de Huntington et des cellules souches musculaires ont été greffées dans le cœur d'un patient atteint d'insuffisance cardiaque. Chez l'homme, des chercheurs de l'Université de Californie (San Francisco) ont obtenu, à partir d'échantillons de tissu cérébral, des cellules souches qui pouvaient se multiplier *in vitro* et se différencier en neurones dans certaines conditions. Mais cette capacité ne semble pas fonctionner *in vivo* et on est encore loin de comprendre comment ces cellules souches donnent naissance aux neurones⁵⁸.

Une étape importante a été franchie en 2004 par des chercheurs sud-coréens. Une équipe de l'université nationale de Séoul a réussi, pour la première fois, à produire par clonage, un embryon humain et à en tirer des cellules souches⁵⁹. Le 8 février 2005 il est annoncé dans la presse britannique que le créateur de Dolly est autorisé à cloner des embryons humains. Les essais s'inscrivent dans le cadre de recherches sur les maladies neurologiques. En France, la loi adoptée le 11 décembre 2003 interdit le clonage thérapeutique. La transgression de l'interdiction sera passible d'une peine de sept ans de prison et de 100 000 euros d'amende⁶⁰.

Pour le moment, il ne s'agit que d'un terrain d'expérimentation. On ne sait toujours rien du gain médical que représentent ces cellules souches. Il existe un risque que les cellules transplantées provoquent des anomalies ou des tumeurs. Les cellules souches partagent en effet avec les cellules cancéreuses la capacité de se diviser indéfiniment.

1.3.2. Les axes de développement

1.3.2.1. La cellule virtuelle

Les techniques d'analyse à haut débit de la génomique et de la protéomique ont engendré une si grande quantité de données qu'il est envisagé actuellement, en faisant appel aux mathématiques et à l'informatique, de réaliser la modélisation et la simulation de systèmes biologiques tels que celui de la cellule. Le terme de « cellule virtuelle » commence à émerger dans le langage scientifique. Il s'agit d'un programme ambitieux sur plusieurs années (10-15 ans). L'objectif d'un tel système est d'accélérer la découverte de nouveaux médicaments, de simuler l'action d'un nouveau médicament sur la cellule, de prédire si une molécule aura des effets secondaires néfastes et dans quelle mesure, en disposant d'une cellule virtuelle qui reproduise à la demande le fonctionnement d'une cellule réelle. Des premiers projets de modélisation globale de cellules ont été engagés il y a une dizaine d'années. A titre d'exemple on peut citer le projet E-cell de l'université de Kyoto en 1996 basé sur la modélisation d'un génome bactérien, ou encore celui de Kegg-Kyoto, base regroupant les données sur les voies métaboliques, les voies de signalisation intracellulaire, les processus de cycle cellulaire et de transcription ou de traduction de gènes. Des modèles prédictifs plus simples sont l'apanage de sociétés de biotechnologie. Il s'agit du

⁵⁸ *Nature*, 19 Février 2004

⁵⁹ *Science*, 12 février 2004

⁶⁰ *Cellules souches embryonnaires : quel avenir en France*, 24 février 2004

développement d'outils informatiques permettant d'identifier par exemple de nouveaux facteurs de transcription pouvant intéresser des axes thérapeutiques tels que le cancer⁶¹.

1.3.2.2. Le diagnostic prédictif

Un médicament est un produit à la fois actif et toxique. La pharmacogénomique est l'étude de la totalité des gènes impliqués dans les réactions aux médicaments. Elle permet, par la génétique, d'expliquer les différences de sensibilité des malades aux médicaments et de prévenir les effets secondaires. Il existe en effet quatre grandes familles de récepteurs qui diffèrent en fonction de leurs capacités à transporter et à assimiler des molécules actives : les métaboliseurs lents, les intermédiaires, les rapides et les ultrarapides. L'appartenance à une de ces classes dépend de l'activité d'enzymes dont la production est commandée par des gènes. Des groupes de patients sont incapables de métaboliser une molécule (absence d'effet thérapeutique) alors que d'autres sont incapables de l'éliminer (présence de toxicité en raison d'une forte concentration). Actuellement la pharmacogénomique est toujours en phase de recherche et développement. L'impact potentiel de cette discipline sur les soins de santé et ses implications éthiques, juridiques et socio-économiques sont encore incertains⁶².

L'Europe est en avance dans le domaine de la pharmacogénomique. Les applications concernent surtout les maladies traitées au long cours. Derrière ces travaux se profile l'immense marché du test génétique (par PCR⁶³ ou puce à ADN) en pleine effervescence outre-atlantique et en passe de devenir le complément indispensable à la prescription médicale.

1.3.2.3. Le bioterrorisme

La recherche dans la lutte contre le bioterrorisme se fait sur deux axes complémentaires : la détection des agents pathogènes et les traitements pour guérir leurs effets. Le marché global pour ces deux axes atteignait 4.8 milliards de dollars en 2003 et pourrait atteindre 10 milliards en 2008⁶⁴. L'objectif de la recherche médicale est la mise au point de nouvelles thérapies efficaces (antibiotiques, anticorps monoclonaux,...) et de vaccins fiables [vaccins prophylactiques (prévention) ou thérapeutiques curatifs] et sans effets secondaires qui puissent être produits facilement en assez grande quantité pour traiter toute une population. Dans ce cadre, la problématique de la capacité de **bioproduction** est l'élément clé⁶⁵. La recherche étudie principalement les agents les plus dangereux et facilement disséminables ou contagieux tels que la variole, l'anthrax, la toxine botulique mais également d'autres à risques « moins élevés » comme la tuberculose, les fièvres hémorragiques, et le virus du Nil Occidental.

La recherche médicale est principalement menée au sein des sociétés de biotechnologie. Les marchés, faibles dans l'absolu, sont à très forte croissance. A titre indicatif, le marché des vaccins contre les agents du bioterrorisme représentait 286 M\$ en 2003 et devrait atteindre 2.5 Mds\$ en 2008, soit une croissance annuelle de 54%. La société américaine Human Genome Science met au point un anticorps monoclonal contre l'anthrax (ABthrax) très prometteur. La société américaine EluSys Therapies utilise une approche originale en produisant des couples d'anticorps liés chimiquement, l'un se fixant au pathogène et l'autre sur une molécule du complément, permettant la capture et la destruction de l'agent. La société britannique Acambis a développé un

⁶¹ *La Recherche*, N°383, Février 2005

⁶² *Rapport de la commission au parlement européen, Bruxelles, Juin 2005.*

⁶³ *PCR : Polymerase Chain Reaction (réaction d'amplification d'un gène)*

⁶⁴ *Bioterrorism Defense Markets, Assessment of opportunities : 2003-2008 Analysis, World Information Tech.*

⁶⁵ *Biofutur*, N°250, Décembre 2004.

vaccin prophylactique contre la variole. Elle est aujourd'hui l'un des premiers fournisseurs de l'armée américaine. Les efforts français et européens dans ce domaine sont encore bien maigres comparés aux milliards de dollars investis par le gouvernement américain⁶⁶. En France, on compte quatre sociétés de biotechnologies en biodéfense: SelectBiotics, Idenix, Antidote Pharma, et Inodiag.

En conclusion, l'industrie pharmaceutique dispose maintenant d'outils de recherche lui permettant de comprendre les maladies et de développer des médicaments destinés à guérir plutôt qu'à agir sur les symptômes (comme dans le cas des maladies auto-immunes ou encore des maladies neurodégénératives). Elle adopte une approche centrée sur la biologie plutôt que sur la chimie. Les médicaments du futur seront des thérapies ciblées visant la combinaison « maladies spécifiques et profils génétiques de patients pathologiques » et de ce fait annonce en quelque sorte la fin de l'ère des blockbusters. La capacité de bioproduction est un élément clé au succès des biomolécules développées.

1.3.3. Effort de R&D du secteur au niveau européen et français

L'industrie pharmaceutique reste l'une des priorités de la politique européenne. La mise en place de la nouvelle réglementation pharmaceutique européenne a permis de mettre en place un processus de décision plus rapide, une protection harmonisée de dix ans, et l'élargissement du champ de la procédure centralisée. Sur le plan de l'innovation, des consultations sont en cours pour définir le cadre législatif concernant les produits issus de l'ingénierie tissulaire, de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire. D'autre part, une proposition de réglementation sur les médicaments pédiatriques est en discussion. Celle-ci est inspirée de l'exemple de la réglementation européenne sur les médicaments orphelins et de sa contribution au développement de la compétitivité de l'industrie européenne. Son objectif sera de participer à la création de nouvelles opportunités de marchés pour l'industrie et au développement de médicaments répondant aux besoins spécifiques des enfants⁶⁷. Concernant les applications, le cancer reste une des principales priorités de l'union européenne⁶⁸.

1.3.3.1 : Du 6^{ième} au 7^{ième} Programme Cadre de Recherche et Développement

Le 6^{ième} programme cadre a pour objectif d'établir un instrument financier qui permettra de concrétiser la création d'un véritable espace européen de la recherche. Il a pris effet le 1^{er} janvier 2003 et prendra terme le 31 décembre 2006. Le secteur « Sciences de la vie, Génomique et Biotechnologies pour la santé », doté de 2,255 milliards d'euros sur 3 ans, a pour objectif d'aider l'Europe à exploiter les résultats relatifs aux génomes des organismes vivants, plus particulièrement dans l'intérêt de la santé publique ainsi que renforcer la compétitivité de l'industrie biotechnologique européenne.

Le rapport d'avancement du 7 avril 2004 de la Commission Européenne sur la mise en œuvre de nouvelles stratégies dans les Biotechnologies remarque des progrès dans la révision de la législation européenne sur les produits pharmaceutiques, et le nouveau cadre réglementaire sur les organismes génétiquement modifiés (OGM) entré en vigueur en 2004. Toutefois, le rapport d'avancement insiste également sur certains points qui permettraient d'améliorer le cadre européen pour le développement des biotechnologies. En voici quelques uns :

⁶⁶ *Biofutur*, N°250, Décembre 2004

⁶⁷ *Pharmaceutiques*, 20 juin 2005.

⁶⁸ *Priorité Cancer*, Bioteam, Paris Région.

- L'investissement dans la recherche, public et privé, doit être augmenté pour stimuler les activités de R&D en Europe.
- L'accès aux financements pour les entreprises biotechnologiques devra être amélioré lorsque le marché arrivera à maturité.
- La lenteur des progrès sur le brevet communautaire a incité les entreprises à se tourner vers les Etats-Unis pour protéger leurs brevets.
- Les Etats membres doivent mettre en oeuvre la nouvelle législation sur les OGM.

D'un point de vue de la compétitivité du secteur européen de la biotechnologie, 2004 aura été une année de consolidation plutôt que de croissance proprement dite. La compétitivité de la biotechnologie européenne à long terme se trouve menacée par l'arrivée de nouveaux concurrents issus en particulier de la région Asie Pacifique (Inde, Chine, Corée,...).

Dans ce contexte, le 7^{ième} programme cadre de R&D ainsi que le programme pour la compétitivité et l'innovation, adoptés en avril 2005 par la Commission, devraient permettre de générer de l'innovation, développer et conserver un environnement favorable pour les entreprises innovantes. Ils prévoient de favoriser les partenariats public-privé au travers de la création de plateformes technologiques dont l'une d'entre elles sera consacrée aux médicaments innovants. Une enveloppe de 2,6 milliards d'euros sera allouée à un programme en faveur de l'innovation et de l'esprit d'entreprise au bénéfice des PME et des start-up. Ce dernier inclura des solutions de capital-risque. Il est intéressant de souligner ici qu'en 2004, les fonds levés par les sociétés américaines de biotechnologie (capital-risque, actionnariat) ont atteint près de 7 milliards d'euros soit plus du triple des montants levés en Europe. Cette faiblesse de financement met en exergue l'absence d'une véritable infrastructure financière européenne⁶⁹.

1.3.3.3 : Le Cancer : Priorité Française et Européenne

Combattre le cancer est aujourd'hui une des principales priorités de l'union Européenne. Ainsi, au travers du 6^{ième} PCRD, l'Europe a investi 400 millions d'euros à la lutte contre le cancer même si elle dispose déjà de moyens importants notamment avec le plus important réseau de recherche européen intitulé l'Européan Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Les équipes européennes bénéficient des ressources de l'Européan Cancer Resources Bank, qui propose un catalogue de cellules cancéreuses. Enfin, largement impulsées par la France et ses « Standards Options Recommandations », des pratiques cliniques communes se mettent en place.

La France, quant à elle, en lançant son plan national de lutte contre le Cancer en 2003, engage aujourd'hui une véritable mobilisation de la communauté scientifique et médicale pour optimiser le potentiel et les ressources dont elle dispose. Ainsi, en créant un Institut National du cancer, des cancéropôles, et en investissant 640 millions d'euros, la France affirme clairement sa volonté de développer ce domaine de recherche. Il faut rappeler que la France se place parmi les pays les plus rapide en terme d'accès au marché grâce à sa procédure « d'Autorisation Temporaire d'Utilisation » ou ATU⁷⁰. Cette procédure a pour objectif de permettre l'accès précoce à de nouveaux traitements quand il s'agit de traiter des patients atteints de pathologies graves et en situation d'impasse thérapeutique. A titre d'exemple, tous les antirétroviraux ont été disponibles par ATU en moyenne 12 mois avant la décision d'autorisation de mise sur le marché (AMM)⁷¹.

⁶⁹ *Pharmaceutiques, 20 juin 2005*

⁷⁰ *L'ATU est délivrée par l'AFSSAPS*

⁷¹ *Source AFSSAPS et Bioteam paris Région : Priorité cancer.*

La France est également reconnue à l'international pour ses experts en cancérologie et est le siège du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), rattaché à l'OMS.

L'ensemble des technopoles (cancéropoles, généopoles, etc) se trouve dans le bilan PharmaBiotech 2003.

1.3.3.4 Les EuroBioclusters :

Il existe en Europe plusieurs pôles économiques dédiés aux biotechnologies (ou bioclusters⁷²) qui regroupent des laboratoires, des centres de recherche, des entreprises, des structures d'aide au développement (agences locales, associations, incubateurs...), des organismes dédiés à la formation, etc. Ces pôles sont souvent créés à partir d'une volonté politique d'afficher une ambition dans le domaine des biotechnologies. Les 4 principaux bioclusters européens disposant d'un potentiel scientifique de renommée mondiale et d'un environnement financier favorable sont : Oxford/Londres/Cambridge (premier biocluster européen), le grand Munich, la suisse biotech et la Medicon Valley (cluster comprenant le Danemark, Copenhague et la Suède du sud).

Le lancement du biocluster de la **région PACA** baptisé "**Bioméditerranée**" a eu lieu le 28 octobre 2004. L'objectif de Bioméditerranée est de légitimer la région PACA comme un pôle d'excellence européen dans le domaine des biotechnologies. Il entend, d'ici à 2007, renforcer le nombre de chercheurs en sciences du vivant (de 4 100 à 4 600)⁷³. **De son côté, le Grand Lyon** a pour ambition de se positionner parmi les 5 BioClusters européens les plus dynamiques et souhaite créer un « Eurobiocluster » autour de l'axe Barcelone / Heidelberg⁷⁴. Enfin, le lancement prochain d'un **BioCluster francilien** le situera, selon une étude d'Ernst & Young réalisée en 2004, au 3ème rang européen derrière le Grand Londres et Munich. Ce biocluster sera concentré sur 3 pôles majeurs: un pôle île de France (70 000 m2) composé par le Genopole d'Evry, Paris, et Romainville ; un pôle à la Medicon Valley (98 000 m2), et un pôle au Grand Londres (126 000 m2).

1.3.3.3. Les réseaux

La valorisation des résultats de la recherche passe par le biais d'actions incitatives en direction des entreprises travaillant en partenariat avec des laboratoires académiques d'excellence. La création de réseaux de recherche et d'innovation technologiques et le lancement d'appels à projets servent de levier pour stimuler dès l'amont le partenariat entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et l'industrie, aider à la valorisation de produits, procédés et services innovants et favoriser l'émergence de petites sociétés spécialisées en biotechnologie, et créatrices d'emplois⁷⁵.

«EuroTransBio» est un ERA-Net du 6ème PCRD qui coordonne les programmes nationaux ou régionaux de soutien à la R&D en biotechnologie et favorise les partenariats transnationaux d'entreprises et de laboratoires. Les partenaires sont la France, la Finlande, l'Allemagne, le Pays basque espagnol, les Pays-Bas et l'Autriche. EuroTransBio a démarré le 1^{er} octobre 2004. Le premier appel à projet transnational sera lancé en 2006.

⁷² Cluster : Terme anglais signifiant grappe industrielle

⁷³ Pharmaceutiques, 25 février 2005.

⁷⁴ Club de la presse de Lyon

⁷⁵ Voir site du ministère de la recherche : <http://www.recherche.gouv.fr/bioinq/biotechnologie.htm>

2. Analyse de l'action de OSEO anvar

L'analyse de l'action d'OSEO anvar est une étude quantitative basée sur le financement de l'innovation en terme de recrutement de personnes qualifiées (techniciens, ingénieurs et chercheurs), de faisabilité technologique et de développement de projets.

Ce présent bilan diffère de ceux des années précédentes en ce sens qu'il a été réalisé à partir de contrats signés en 2004 et non pas sur la base de décisions prises. Ceci ne permet pas de comparer avec exactitude l'évolution de l'activité du secteur Pharma-Biotech dans le temps.

En 2004, l'action d'OSEO anvar dans ce secteur a permis la labellisation de 29 entreprises innovantes au titre des FCPI et le soutien financier de 139 projets et recrutements, tous budgets confondus (OSEO anvar et ADT ou Aides Déléguées par des Tiers). Le secteur pharma-biotech conserve une part relative stable dans le soutien financier.

Comparé aux initiatives soutenues par OSEO anvar en 2004, le secteur Pharma-Biotech représente 5% en nombre et 8% en montant attribués à l'ensemble des secteurs d'activité. Au sein du pôle Sciences de la vie (biomédical, pharma-biotech, agriculture, agroalimentaire, et environnement), il représente 18% en nombre et 28% en montant accordé. Les actions déléguées par des tiers ou ADT (fonds européens, ministère de la Recherche, collectivités territoriales dont les Régions) représentent 27% en nombre et 19% en montant des interventions en Pharma-Biotech, se maintenant à un niveau relativement élevé. Comparées à l'ensemble de l'activité d'OSEO anvar, elles restent une voie de développement en ne représentant que 5% du nombre et 8% du montant des aides attribuées en 2004.

2.1- Typologie des aides

Les interventions d'OSEO anvar pour l'innovation s'articulent autour de trois axes majeurs : l'aide à la faisabilité, l'aide au développement ainsi que l'aide au recrutement.

Les aides à la faisabilité permettent de concrétiser un concept grâce à l'établissement d'un business plan, la réalisation d'une étude de marché, la validation de la preuve du concept technologique ou encore la négociation d'accords de partenariats. Les aides au développement permettent quant à elles, de financer de la recherche et développement, de mettre en œuvre la stratégie de propriété intellectuelle, de formaliser les accords de partenariats industriels, d'actualiser les prévisions de budgets et de rentabilité d'un projet,...

En 2004, les interventions en pharma-biotech sont de l'ordre de :

- 1/3 d'aides au développement.
- 1/3 d'aides à la faisabilité
- 1/3 d'aides au recrutement

Parmi ces interventions, on compte 9 projets dédiés au transfert technologique et 4 projets Eurêka. Il y a eu en 2004, 29 labellisations « entreprises innovantes » permettant à des sociétés de bénéficier du soutien de fonds communs de placement innovant (FCPI).

Le montant moyen d'une aide au développement s'élève à 345 K€ en 2004 contre 318K€ en 2003. Il est nettement supérieur à la moyenne des aides des autres secteurs du pôle Sciences de la Vie (160 K€ en moyenne par aide en 2004 en Biomédical, et 142 K€ en Environnement, 122 K€ en AgroAlimentaire et 109.5 K€ en Agriculture).

Le **montant moyen d'une aide à la faisabilité** s'élève à 57 K€ en 2004 au lieu de 78 K€ en 2003. Il est similaire aux autres secteurs du pôle Sciences de la Vie (54 K€ en Biomédical, 45 K€ en AgroAlimentaire, 44 K€ en Environnement, et 35 K€ en Agriculture).

Les aides au transfert (AT), importantes dans le secteur Pharma-Biotech, favorisent l'émergence ainsi que la maturation économique et technique des projets au sein même d'un laboratoire de recherche avant le transfert des résultats et du savoir-faire vers une nouvelle entreprise ou un industriel bien implanté.

L'ensemble des interventions d'OSEO anvar dans le secteur Pharma-Biotech est rassemblé dans le tableau général « Etat récapitulatif des aides à l'innovation en Pharma-Biotech » en 2004 figurant en **Annexe 1** du présent document.

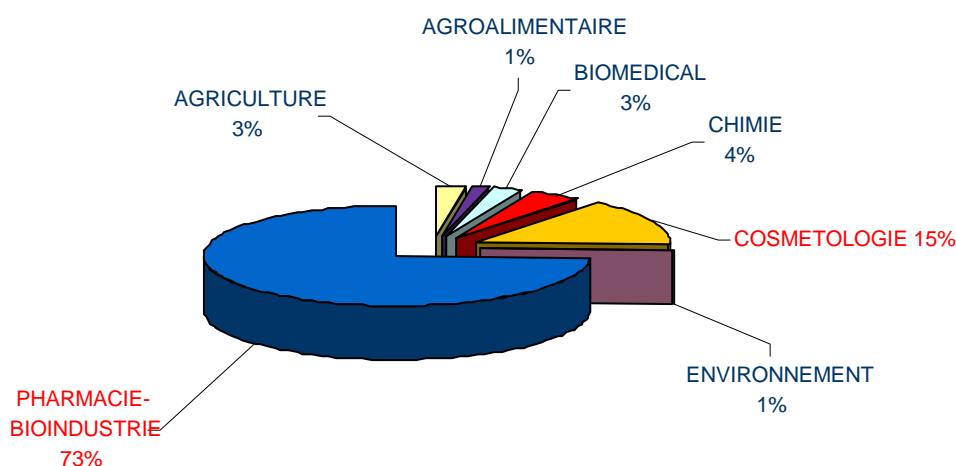
2.2- Typologie des bénéficiaires

2.2.1 Les Biotechnologies

Au sein de l'Anvar, les biotechnologies interviennent transversalement dans plusieurs secteurs d'applications : le biomédical et l'instrumentation, l'agroalimentaire, l'environnement et la chimie. En 2004, 157 initiatives ont été soutenues par OSEO anvar pour un montant proche de 21 M€.

	Nombre	Montant
AGRICULTURE (SVIE)	4	204 000
AGROALIMENTAIRE (SVIE)	2	120 860
BIOMEDICAL (SVIE)	4	455 000
CHIMIE (INDUS)	7	1 288 898
COSMETOLOGIE (SVIE)	23	1 110 070
ENVIRONNEMENT (SVIE)	1	21 000
PHARMACIE-BIOINDUSTRIE (SVIE)	116	17 608 684
Total	157	20 808 512

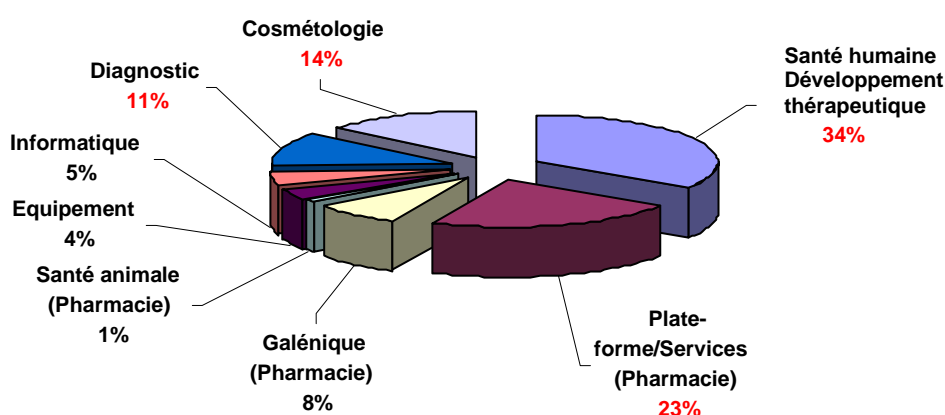
Figure 1 :
Répartition des différentes applications en biotechnologie



La figure 1 représente la répartition en pourcentage du nombre d'interventions par secteur d'application des biotechnologies. On constate que l'application Pharma-Biotech (cosmétologie et bioindustries) représente à elle seule 88% des aides soutenues en 2004, devant largement les biotechnologies appliquées à la chimie-environnement, aux agro-industries et au biomédical.

2.2.2 Le secteur Pharma-Biotech

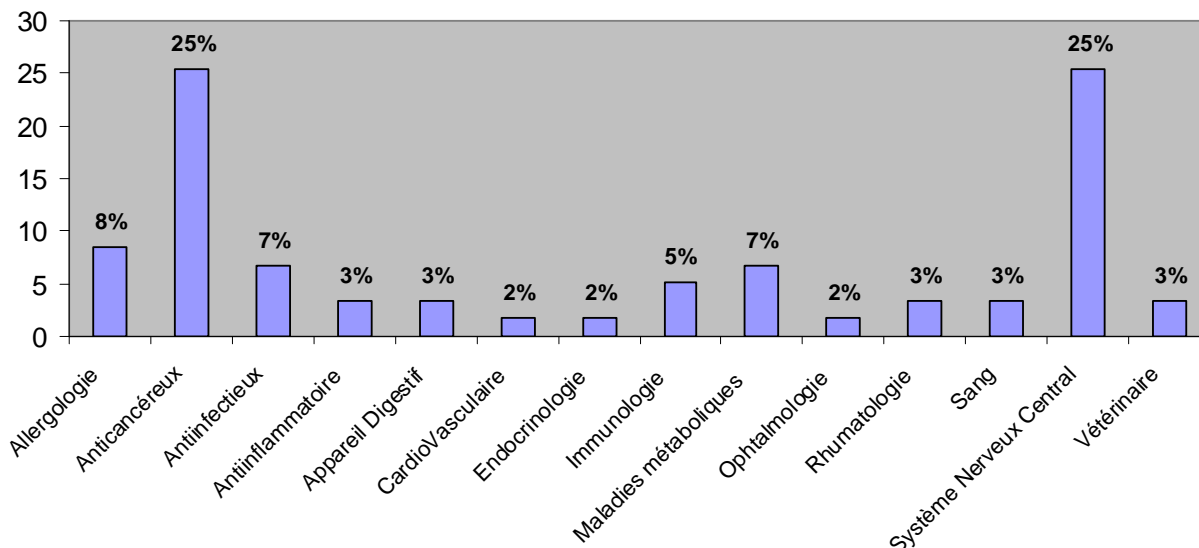
Figure 2 :
Répartition des sous-secteurs d'activité en Pharma-Biotech



La figure 2 représente la répartition en pourcentage du nombre d'interventions par sous-secteur d'activité. De la même manière qu'en 2003, le secteur de la pharmacie humaine représente à lui seul près de 65% des aides soutenues en 2004, largement devant la cosmétologie et le diagnostic. Au sein de la biopharmacie, le développement thérapeutique chez l'homme prédomine largement et a tendance à progresser par rapport à 2003 (28%). Il est suivi par le développement de plateformes technologiques orientées vers la découverte de nouveaux médicaments ou de nouvelles cibles thérapeutiques ou encore des modèles de culture cellulaire. Celui-ci reste stable par rapport à 2003. Vient ensuite le diagnostic in vitro qui tend à progresser par rapport à 2003 (8%). Les projets portent préférentiellement sur la détection précoce par la détermination de profils d'expression génique de pathologies telles que les maladies du foie ou encore du système nerveux central. Ils portent également sur la détection d'anomalies chromosomiques ou encore sur la capacité des patients à métaboliser les médicaments. La galénique arrive derrière et reste bien représentée par rapport à 2003. Les projets concernent de nouvelles formes de libération programmée, de l'encapsulation de molécules comme l'ADN, de nouvelles voies d'administration de principes actifs (voie nasale,...). L'informatique comprend le développement de logiciels pour le recueil de données issues de disciplines telle que la génomique ou la protéomique. Il a tendance à diminuer par rapport à 2003 (15%).

Au sein de la cosmétologie, le développement de produits de soins prédomine. Il est suivi de près par la mise en évidence de nouveaux principes actifs issus le plus souvent de plantes ou de produits marins.

Figure 3
Répartition des sous-secteurs d'application (plate-forme et développement thérapeutique)



La répartition par application thérapeutique fait apparaître la cancérologie et le système nerveux central comme les grands thèmes privilégiés des technologies soutenues par OSEO anvar en 2004. Ils figurent également parmi les grands thèmes de recherche poursuivis ces dernières années par les biotechnologies au niveau mondial. Arrivent loin derrière l'allergologie, les anti-infectieux, et les maladies métaboliques.

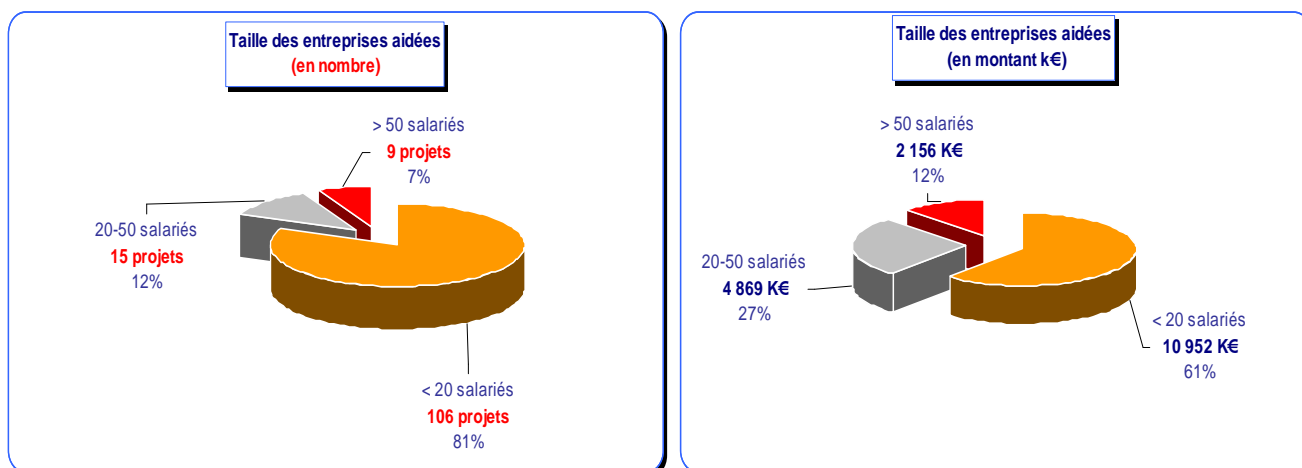
A. Taille des entreprises

Effectifs	OSEO anvar	ADT	Total OSEO anvar +ADT
	Montant k€ et nombre	Montant k€ Et nombre	Montant k€ et nombre
< 20 salariés	7 998 73	2 981 33	10 979 106
20 – 50 salariés	4 332 11	537 4	4 869 15
> 50 salariés	2 156 19	- -	2 156 19
Total	14 486 93	3 518 37	18 004 130

Cette partie s'adresse à l'ensemble des contrats signés sur budget OSEO anvar et ADT (aides délégués par des tiers) aux entreprises excluant les laboratoires de recherche (aides au transfert technologique). La répartition du nombre de projets selon l'effectif est sensiblement la même qu'en 2003, avec un nombre de projets inversement proportionnel à l'effectif.

Environ 80% des projets accordés sont portés par des sociétés de moins de 20 salariés. Elles reçoivent près de 60% du montant total des aides allouées.

Comme remarqué les années précédentes, les entreprises dont l'effectif est compris entre 20 et 50 salariés reçoivent une aide financière d'une importance plus significative (325 K€ en moyenne) que les entreprises dont l'effectif est inférieur à 20 salariés ou supérieur à 50 salariés (respectivement 103 K€ et 113 K€). Ce montant est supérieur à celui de 2003 qui s'élevait à 293 K€ en moyenne par projet.



B. Age des entreprises

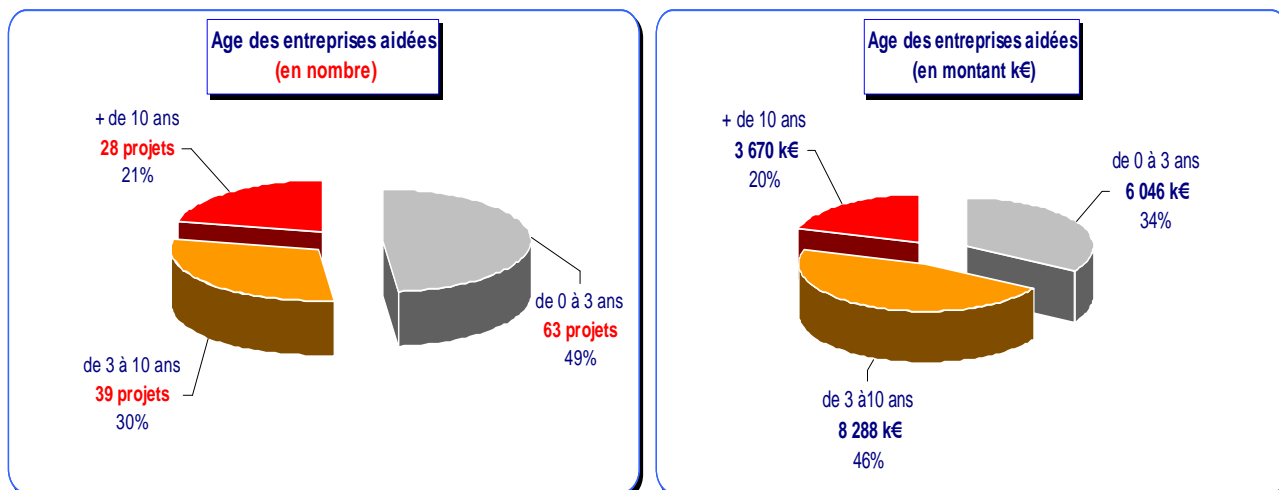
Age	OSEO anvar	ADT	Total OSEO anvar +ADT
	Montant k€ et nombre	Montant k€ et nombre	Montant k€ et nombre
De 0 à 3 ans	3 190 37	2 856 26	6 046 63
De 3 à 10 ans	7 651 29	637 10	8 288 39
+ de 10 ans	3 645 27	25 1	3 670 28
Total	14 486 93	3 518 37	18 004 130

Cette partie s'adresse à l'ensemble des contrats signés sur budget OSEO anvar et ADT aux entreprises excluant les laboratoires de recherche (aides au transfert technologique). La répartition du nombre de projets selon l'âge est sensiblement la même qu'en 2003, avec un nombre de projets inversement proportionnel à l'âge de l'entreprise.

48% des entreprises ont moins de 3 ans. Elles reçoivent 34% du montant total des aides

allouées. La part des entreprises de moins de 3 ans prédomine et tend à rester sensiblement la même qu'en 2003.

Même tendance qu'en 2003, les entreprises qui ont bénéficié d'un plus fort taux d'attribution d'aides d'OSEO anvar sont les entreprises âgées de 3 à 10 ans.

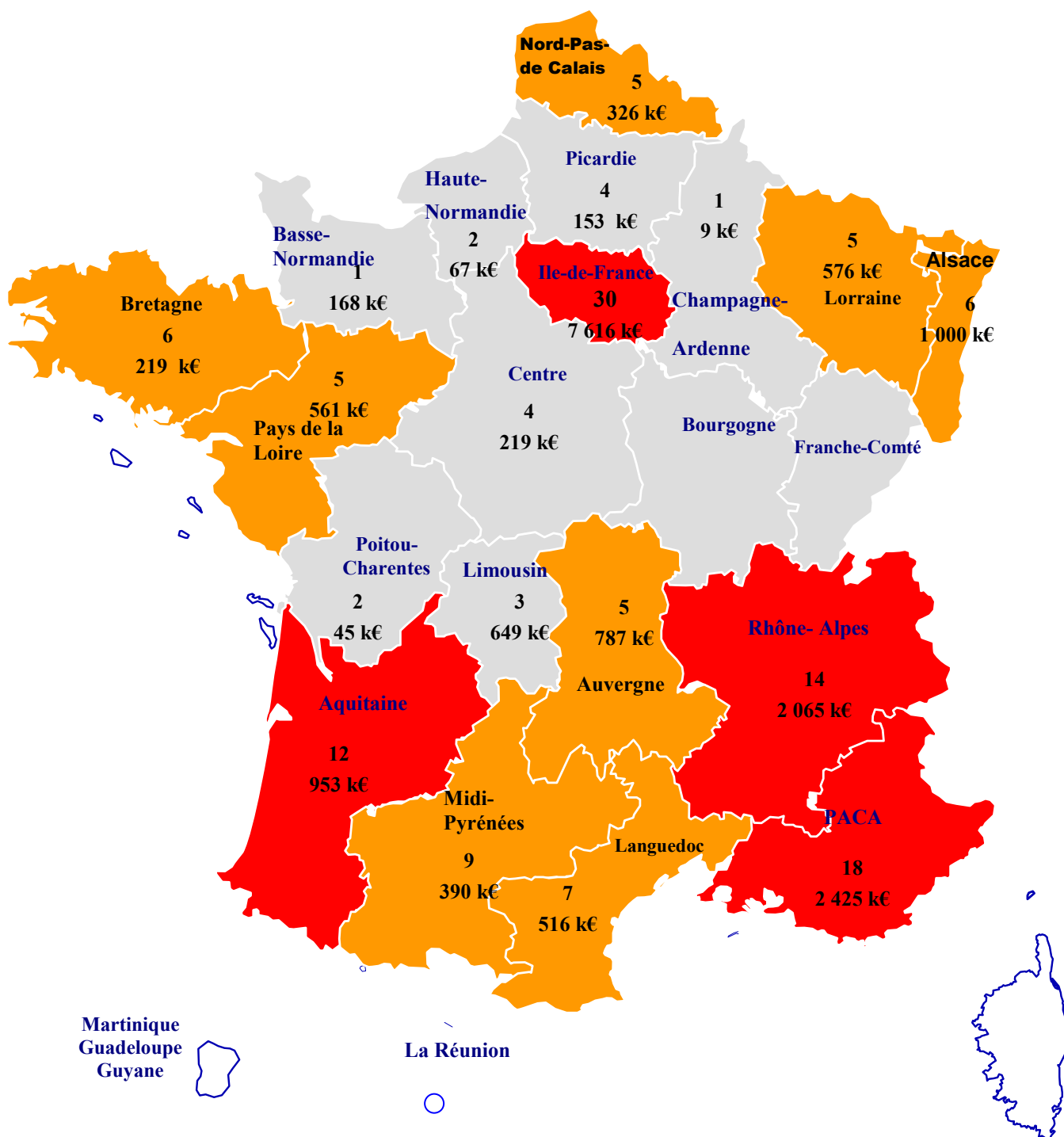


2.3- Répartition régionale des aides

Cette analyse concerne l'ensemble des aides attribuées au secteur Pharma-biotech en 2004. Le tableau général des données chiffrées est reporté en [Annexe 2](#).

Nombre de projets

- > 10
- Entre 5 et 10
- < 5



Le secteur Pharma-Biotech s'inscrit dans un schéma de fortes concentrations scientifique et technique régionale.

Le bassin d'Ile de France est la région leader depuis plusieurs années en France dans le domaine des biotechnologies. De nombreuses PME y sont implantées ainsi que de nombreuses industries pharmaceutiques dont la majorité sont étrangères (33% de l'industrie pharmaceutique de la France ; Pfizer, Sanofi Winthrop, BMS, GlaxoSmithKline, Lilly France, etc.). Ces dernières ne sont pas dans le champ d'action d'OSEO anvar.

Les projets soutenus par OSEO anvar en 2004 portent principalement sur l'identification et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques, la bioinformatique ainsi que sur le développement thérapeutique dont les applications concernent majoritairement et par ordre décroissant la cancérologie, la neurologie, l'immunologie ainsi que l'infectiologie.

Trois autres régions possèdent une activité soutenue et régulière dans le secteur Pharma-Biotech en 2004: PACA, Rhône-Alpes et Aquitaine. Le bassin Rhône-Alpin est bien positionné en R&D sur le secteur de la pharmacie et du diagnostic. Il se trouve doté d'une filière industrielle complète. On retrouve Sanofi Pasteur, Merck santé, Merial, Boiron, les laboratoires Aguettant, Biomerieux

2.4- Les créations et les jeunes entreprises

Aide à la création d'entreprises

Aides à la création d'entreprises	OSEO anvar	ADT	Total OSEO anvar + ADT
	Montant k€ et nombre	Montant k€ et nombre	Montant k€ et nombre
<i>Créations dans l'année 2004</i>	949 20	3 362 12	4 311 32
<i>Dont concours création en 2004</i>	497 12	3 362 12	3 859 24
<i>Aides aux entreprises de moins de 3 ans</i>	3 208 38	2 856 26	6 064 64

En 2004, la proportion des aides attribuées à la création d'entreprises, apportées dans le cadre du concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes lancé par le Ministère de la Recherche, correspond au 3/4 (75%) de l'ensemble des entreprises créées en 2004. Ce chiffre révèle l'importance de cet outil pour faire émerger de nouvelles sociétés dans le secteur Pharma-Biotech.

Les sociétés en création se positionnent essentiellement sur le diagnostic in vitro, l'identification et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques ainsi que sur le développement de biomolécules destinées à lutter principalement contre les maladies neurodégénératives.

2.5- Les aides au recrutement

<i>Aides au recrutement</i>	OSEO anvar	ADT	Total OSEO anvar + ADT
	<i>Montant k€ et nombre</i>	<i>Montant k€ et nombre</i>	<i>Montant k€ et nombre</i>
Ingénieurs	188 10	65 4	253 14
Docteurs	610 27	141 7	751 34
Techniciens	- -	115 9	115 9
Total	798 37	321 20	1119 57

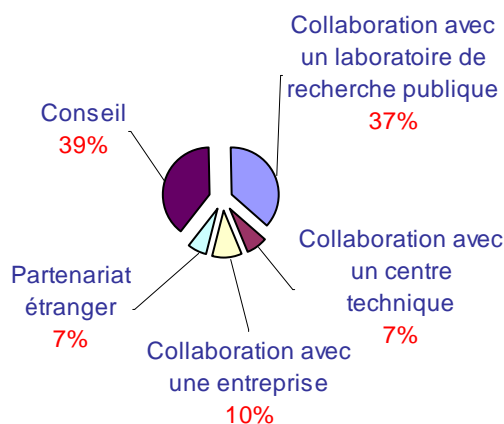
Les aides au recrutement pour l'innovation représentent en nombre 41% de l'ensemble des contrats signés en Pharma-Biotech en 2004.

La répartition des aides montre une nette tendance du secteur au recrutement de cadres (52%). Ceux-ci étant un des facteurs clé de succès des projets en Pharma-Biotech. Le nombre d'ingénieurs recruté tend à augmenter en 2004.

L'ensemble des secteurs d'application bénéficie de ces aides mais il est noté un fort besoin des entreprises tournées vers le diagnostic, le développement de plates-formes technologiques (identification et validation de nouvelles cibles thérapeutiques), le développement galénique ou le développement de nouvelles thérapies (cancérologie et les maladies neurodégénératives) de compléter leurs compétences internes. La majorité des scientifiques recrutés sont des biologistes (62%). Viennent ensuite les informaticiens (15%), les pharmaciens (12%), puis les chimistes (8%).

2.6- Partenariat

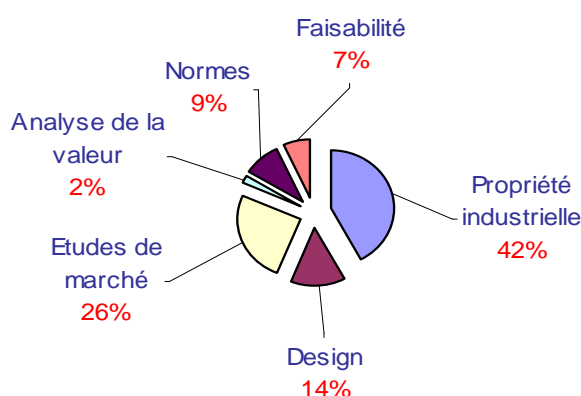
La grande majorité des projets inclue une ou plusieurs collaborations (près de 70%). Leur répartition est la suivante :



Les collaborations avec des laboratoires de recherche publique occupent une place prépondérante (37% des collaborations). Ce constat peut être corrélé au fait que les sociétés de biotechnologies en France émanent principalement de la recherche publique avec laquelle elles conservent des liens très étroits. En revanche, les partenariats étrangers restent faibles. Ceci peut s'expliquer par la jeunesse du secteur.

La majorité des projets soutenus implique une seule collaboration (51%), le plus souvent avec un laboratoire de recherche publique. Le nombre de projets impliquant deux collaborations a tendance à augmenter. Il était de 26% en 2003 ; il est de 37% en 2004.

Prestations externes



La propriété industrielle constitue le principal type de prestation dans le secteur Pharma-Biotech en 2004 (42%). La stratégie brevet est un des critères de valorisation d'une société de biotechnologie ainsi qu'une garantie pour un éventuel retour sur investissement. Le recours aux

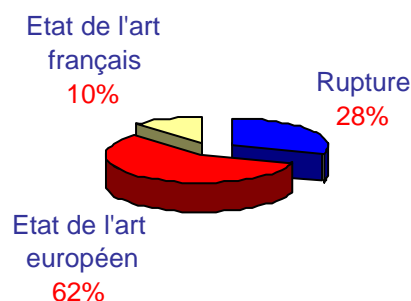
études de marché, le design et la mise aux normes reste significatif au sein du secteur Pharma-Biotech. Il peut être corrélé à la jeunesse du secteur et de ses projets.

Les aides au transfert (AT) favorisent l'émergence d'un projet développé au sein d'un laboratoire de recherche vers une entreprise nouvelle ou un industriel. La maturation des projets s'effectue en intégrant précocement des études (économiques, juridiques, réglementaires,...) qui permettront de valoriser au mieux la technologie développée (stratégie de propriété industrielle, marchés potentiels, concurrents, positionnement, recherche de partenaires industriels, ...) avant le transfert proprement dit.

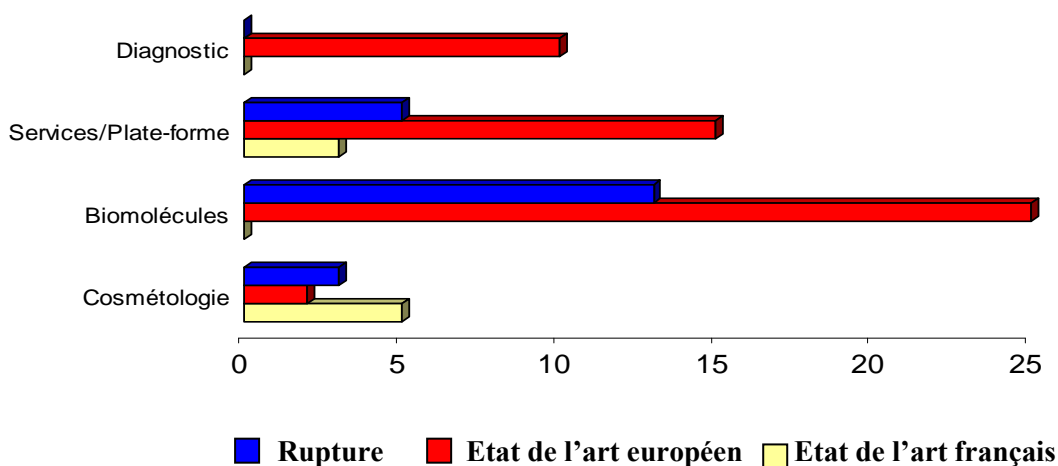
Parmi les 9 aides au transfert aidées, la majorité possède au moins un partenariat qui, pour la plupart s'oriente vers le conseil en propriété industrielle ou en études de marché. Les partenariats avec les entreprises sont marginaux. Il est ainsi difficile de dire à ce niveau si les transferts envisagés s'orientent vers la création d'une nouvelle structure ou si ils iront alimenter un industriel.

2.7- Positionnement technologique des projets

Sur 82 projets soutenus en 2004, 65 peuvent être classés suivant leur niveau technologique. Le solde concerne le soutien à une étude de marché ou encore à l'élaboration d'un plan d'affaires et ne permet pas ce classement.



Le taux d'innovation de rupture reste du même ordre de grandeur qu'en 2003. Il en est de même pour l'état de l'art européen et français.



Les innovations de rupture concernent majoritairement le secteur de la pharmacie et plus précisément le développement de nouveaux candidats médicaments. Les axes thérapeutiques privilégiés sont : le traitement des pathologies du système nerveux central et la cancérologie.

Les innovations de rupture concernent également des plates-formes technologiques d'identification et validation de nouvelles cibles thérapeutiques situées plus en amont dans la filière des biotechnologies. Les nouvelles cibles thérapeutiques identifiées sont souvent le cœur d'innovation d'un projet en Pharma-Biotech. Elles servent à cribler des candidats médicaments issus de chimiothèques à haute valeur ajoutée.

En cosmétologie, les ruptures technologiques correspondent essentiellement à l'identification de nouveaux principes actifs, la mise en place de nouveaux procédés de cultures de microalgues ainsi que de nouveaux procédés de capture cutanée et d'élimination de molécules toxiques dans le cadre du bioterrorisme.

Les innovations relevant de l'état de l'art européen, majoritaires, sont représentées dans l'ensemble des secteurs d'application. Ces projets concernent principalement la pharmacie et plus finement le développement de biomolécules. Les axes thérapeutiques privilégiés sont la cancérologie, le système nerveux central, et l'allergologie. Le diagnostic est bien représenté et concerne principalement le développement de nouveaux réactifs (anticorps) pour l'élaboration de kits. Quelques uns se trouvent en cosmétologie et concernent le développement de nouveaux principes actifs pour le soin de la peau et le maquillage.

L'état de l'art français concerne surtout la cosmétologie et plus précisément le développement de nouvelles formes galéniques ou de technologies d'extraction d'un principe actif pour maquillage traitant.



3 – Perspectives de l'année 2005 et conclusions

En France 67 **pôles de compétitivité** dotés d'une enveloppe d'1.5 milliards d'euros ont été labellisés en juillet 2005. Parmi eux se distinguent 6 projets mondiaux dont deux en biotechnologie : Ile-de-France avec Meditech Santé et Rhône-Alpes avec Lyonbiopôle consacré notamment à la virologie et aux vaccins. Le financement sera réparti comme suit : 300 millions d'euros seront abondés par les exonérations fiscales et sociales réservées aux entreprises installées dans la zone de R&D, 400 millions d'euros seront abondés par les crédits des ministères et les 800 millions d'euros restant seront mobilisés par l'Agence pour l'innovation industrielle, l'Agence nationale de la recherche et OSEO.⁷⁶

L'Agence Nationale de la Recherche est un Groupement d'Intérêt Public créé le 7 février 2005. Son objectif est de financer des projets de recherche, venant de toute la communauté scientifique. Il s'adresse à la fois aux établissements publics de recherche et aux entreprises avec une double mission : produire de nouvelles connaissances et favoriser les interactions entre laboratoires publics et laboratoires d'entreprise en développant les partenariats. Le budget alloué pour l'année 2005 s'élève à 700 millions d'euros pour des projets de recherche d'une durée maximale de trois ans.

Une nouvelle agence de l'innovation industrielle a vu le jour en 2005. Elle est directement rattachée au Premier ministre. Elle gère, centralise, évalue et réalise le suivi des programmes mobilisateurs pour l'innovation industrielle (PMII). Ces programmes s'étendent sur une durée de 5 à 15 ans. L'objectif de cette agence est d'inciter à la coordination des acteurs privés et publics.

Sur un plan financier, la proposition en décembre 2004 d'un statut de « **jeune entreprise cotée** » (JEC) est en cours de négociation avec les pouvoirs publics. Ce statut prévoit que toute PME innovante de moins de 2000 personnes, générant un chiffre d'affaires inférieur à 150 millions d'euros et qui réalise une introduction sur un marché encadré et réglementé, pourra bénéficier pendant les huit années suivant l'introduction en bourse de nouvelles exonérations fiscales permettant d'attirer davantage les investisseurs⁷⁷.

En conclusion, l'industrie pharmaceutique voit la part de ses médicaments traditionnels diminuer au profit de nouveaux produits basés sur des mécanismes biologiques permettant de combattre le fondement même d'une pathologie plutôt que ses symptômes. En cancérologie la tendance se poursuit vers une thérapie de plus en plus ciblée. Les médicaments du futur permettront des thérapies ciblées visant la combinaison « maladies spécifiques et profils génétiques de patients pathologiques ». La bioproduction sera un élément clé de succès des biomolécules développées.

Face aux Etats-Unis, la France et plus généralement l'Europe accusent un retard en nouvelles molécules ne permettant pas encore d'alimenter l'industrie pharmaceutique en produits innovants. L'attractivité de la France pour la réalisation d'essais cliniques est faible comparé à l'Europe centrale et même à l'Inde et l'Asie.

En France, le secteur pharmaceutique doit retrouver une place stratégique. La relance de la Recherche et du Développement, de l'innovation, ainsi que les mesures prises sur la fiscalité des brevets sont des éléments qui contribueront à redynamiser le secteur.

⁷⁶ *Capital finance N°764 18 Juillet 2005*

⁷⁷ *Les Echos, 2 Mars 2005*

La majorité des projets du secteur Pharma-Biotech en 2004 relève de la pharmacie. Les innovations de rupture concernent majoritairement le secteur de la pharmacie. La répartition par application distingue la neurologie (Système nerveux central) et la cancérologie comme deux grands thèmes privilégiés des avancées thérapeutiques de 2004 suivis de l'allergologie, des anti-infectieux, et des maladies métaboliques. Les axes de développement technologiques concernent la protéomique avec l'identification et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques, la vectorologie destinées à la thérapie génique et à l'administration de petites molécules dans l'organisme ou au sein d'une cellule ainsi que la mise en place de modèles tissulaires et cellulaires.

La région la plus dynamique est l'Ile de France. Elle est suivie par les régions PACA, Rhône-Alpes et Aquitaine.



Annexe 1 : Tableau général des aides

		OSEO anvar + ADT	OSEO anvar	ADT
<i>Nature de l'aide à l'innovation</i>		<i>Montant k€ et nombre</i>	<i>Montant k€ et nombre</i>	<i>Montant k€ et nombre</i>
Phase de faisabilité	Faisabilité de projet	761 12	672 9	89 3
	Création d'entreprise	567 14	567 14	- -
	Transfert de technologie	741 9	741 9	-
	Partenariats européens	37 2	37 2	- -
	Total faisabilité	2 106 37	2 017 34	89 3
Phase développement	Développement de projet	15 519 45	12 411 31	3 108 14
Recrutement pour l'innovation	Cadres	1 004 48	798 37	206 11
	Techniciens	115 9	- -	115 9
Total général		18 744 139	15 226 102	3 518 37

		OSEO anvar + ADT	OSEO anvar	ADT
<i>Procédures spécifiques</i>		<i>Montant k€ et nombre</i>	<i>Montant k€ et nombre</i>	<i>Montant k€ et nombre</i>
FCPI : Fonds Communs de Placement pour l'Innovation		29	29	-



Annexe 2 : Répartition régionale

	Budget OSEO anvar		ADT		Total	
	<i>Nombre</i>	<i>Montant k€</i>	<i>Nombre</i>	<i>Montant k€</i>	<i>Nombre</i>	<i>Montant en k€</i>
Alsace	6	1 000	-	-	6	1 000
Aquitaine	7	881	5	72	12	953
Auvergne	3	733	2	54	5	787
Basse-Normandie	1	168	-	-	1	168
Bourgogne	-	-	-	-	-	-
Bretagne	5	206	1	13	6	219
Centre	4	219	-	-	4	219
Champagne-Ardenne	-	-	1	9	1	9
Franche-Comté	-	-	-	-	-	-
Haute-Normandie	2	67	-	-	2	67
Ile-de-France	25	6 346	5	1 270	30	7 616
Languedoc-Roussillon	5	293	2	223	7	516
Limousin	1	52	2	597	3	649
Lorraine	5	576	-	-	5	576
Midi-Pyrénées	8	377	1	13	9	390
Nord Pas-de-Calais	4	304	1	22	5	326
Pays de la Loire	4	391	1	170	5	561
Picardie	2	127	2	26	4	153
Poitou-Charentes	1	27	1	18	2	45
Provence Alpes Côte d'Azur	9	1 918	9	507	18	2 425
Rhône-Alpes	10	1 541	4	524	14	2 065
TOTAL	102	15 226	37	3 518	139	18 744

GLOSSAIRE

La génomique est la science des génomes. Ce domaine regroupe un ensemble d'analyses qui vont de l'établissement de cartes du génome (cartographie) à l'identification de nouveaux gènes, à l'étude de leurs fonctions et au séquençage des molécules d'ADN.

La transcriptomique est l'étude de l'expression "totale" des gènes (ARNm) dans une cellule, un tissu ou un organisme donnés.

La protéomique est l'étude de l'ensemble des protéines d'un organisme, d'un tissu ou d'une cellule. Ce domaine regroupe les recherches (détection, séparation, identification, étude) permettant d'accéder directement aux protéines (protéome), de déterminer leurs activités, leurs fonctions et d'analyser leurs interactions et leurs modifications au cours du temps. La protéomique à haut débit (high throughput proteomics) utilise des outils automatisés, tels que les puces à protéines. En comparant l'ensemble des protéines de tissus sains et malades, on peut déduire celles qui sont spécifiques à une pathologie. C'est l'équivalent de la génomique pour l'ADN.

La bioinformatique correspond à une discipline fondée sur les acquis de la biologie, des mathématiques et de l'informatique. Elle propose des méthodes et des logiciels qui permettent de gérer, d'organiser, de comparer, d'analyser, d'explorer l'information génétique et génomique stockée dans les bases de données afin de prédire et produire des connaissances nouvelles dans le domaine ainsi qu'élaborer de nouveaux concepts.

La chimie combinatoire vise à accroître les chances de trouver une molécule active, un candidat-médicament, en multipliant le nombre de molécules étudiées. Il s'agit de la synthèse automatisée et systématique de toutes les variations possibles d'une structure de base (déterminée a priori) par greffe de radicaux chimiques, de chaînes latérales, par modification du squelette, etc. Cela permet ainsi de constituer une "chimiothèque" (bibliothèque de plusieurs milliers de dérivés) que l'on peut alors soumettre à un criblage à haut débit pour identifier les molécules intéressantes.

La bioproduction correspond à l'obtention de substances avec croissance de la souche productrice Ex : production d'antibiotique, fermentations agro-alimentaires.

Les essais de Phase 1 clinique ont pour but d'étudier le comportement du médicament chez l'homme (comment il est absorbé, distribué dans le sang, éliminé du corps...). Les études de Phase 1 n'ont donc pas un intérêt thérapeutique immédiat et ne sont pas réalisées avec des patients souffrant d'une maladie spécifique. Ces études sont conduites chez des volontaires sains. Pour un médicament on teste aussi bien les faibles doses que les hautes doses. A la fin de la phase 1, l'échelle des dosages 'de sécurité' peut être connue. Ces résultats vont être déterminant pour le passage d'un médicament en Phase 2.

Les essais de Phase 2 clinique ont essentiellement pour but de déterminer si la molécule est efficace dans l'indication prévue et quelle est la dose optimale pour obtenir cette efficacité avec un minimum d'effets secondaires. Cela consiste généralement en un nombre limité d'études très spécifiques. Notamment une étude de recherche de la dose où l'on va comparer différents dosages du médicament afin d'identifier la dose optimale. Ces essais sont menés chez des malades présentant la pathologie que le produit doit traiter. Ces études cliniques Phase 2 sont des recherches contrôlées, ce qui signifie qu'elles incluent une comparaison entre la nouvelle molécule et un placebo et parfois même avec un troisième comparateur, un médicament existant qui sert de groupe contrôle. Ces comparaisons permettent d'éviter de biaiser les résultats des études. Les informations recueillies grâce aux essais de Phase 2 détermineront le passage du médicament en Phase 3.

Les essais de Phase 3 clinique consiste en une série d'études destinées à mieux comprendre les caractéristiques du médicament et à le distinguer des autres médicaments existants. Ces études diffèrent des études de Phase 2 par le nombre plus large de patients impliqués (parfois des milliers) et de par plus longue durée de ces études. Dans les phases III, on va également étudier des populations plus spécifiques tels que des patients avec des problèmes hépatiques ou rénaux. Cela permettra de déterminer comment se comporte la molécule dans ces populations-là. La notice initiale du médicament sera élaborée au regard des résultats des études menées jusqu'à ce stade. Elle donnera au médecin des indications d'utilisation du médicament. C'est à l'issue de ces études Phase 3 que les organisations de la santé évalueront les résultats. Ensuite, ils délivreront une autorisation de mise sur le marché indispensable pour que le médicament puisse être prescrit par le médecin et éventuellement être remboursé par l'assurance maladie.

Les essais de Phase 4 clinique sont menées après l'approbation du produit. Les sociétés décident de mener des études afin d'obtenir des informations complémentaires sur leur produit, soit par rapport à d'autres produits concurrents, soit pour évaluer d'autres effets thérapeutiques potentiels du produit, soit pour encore mieux documenter la sécurité du produit dans des populations de patients qui reflètent mieux la population générale.

Contact : Direction de la Technologie et des Projets Européens

Rédaction : Anne Valère MARIONNET, chargée d'affaires

Mise en page : Amaria MEZOUGH

Photo de couverture



© photothèque : OSEO anvar / Studio Pons

Octobre 2005

© tous droits réservés OSEO anvar – 2005

OSEO anvar décline toute responsabilité concernant les informations contenues dans le présent document, notamment en cas d'omission, d'erreur ou de mauvaise utilisation par les lecteurs.



Au service de l'entrepreneur

Le Groupe OSEO, issu du rapprochement de l'Anvar et de la Bdpme, facilite la réalisation des projets des entrepreneurs et les aides à construire leur avenir.

Notre Mission

Accompagner et soutenir financièrement les Pme-Tpe et leur faciliter l'accès aux banques et aux organismes de fonds propres, en particulier dans les phases les plus risquées :

- Création
- Innovation
- Développement
- Transmission

Nos Métiers

OSEO exerce quatre grands métiers qui ont tous en commun de vous aider à prendre des risques :

- **Soutien à l'innovation** : accompagnement et financement des projets innovants à composante technologique, ayant des perspectives concrètes de commercialisation avec OSEO anvar
- **Financement des investissements et du cycle d'exploitation** aux côtés des établissements bancaires avec OSEO bdpme
- **Garantie des financements bancaires et des interventions des organismes de fonds propres**, avec OSEO sofaris
- **Services en ligne sur le portail oseo.fr avec OSEO services**

OSEO travaille en réseau avec l'ensemble des acteurs publics et privés qui accompagnent le développement des PME et l'innovation.

OSEO est tout particulièrement au service des collectivités territoriales, et en premier lieu des Régions. Il met ses outils et son réseau à leur disposition en intervenant pour leur compte, en leur nom et selon leurs priorités de développement économique.



SA à Conseil d'Administration au capital de 80 000 000 euros – 692 005 432 RCS Créteil

Siège social : 27-31, avenue du Général Leclerc – 94710 Maisons-Alfort Cedex

Tél. : 01 41 79 91 00 – Fax : 01 41 79 82 60 – www.oseo.fr