

M. DEPARDEU/INSERM

L'AVANCÉE DES BIOTECHNOLOGIES

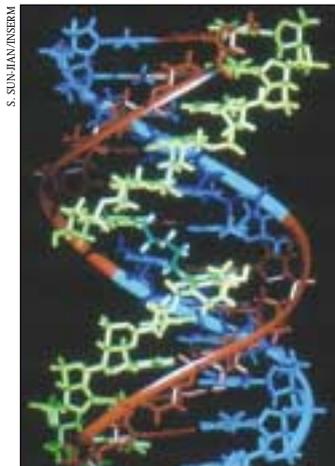
L'industrie française des biotechnologies a démarré plus tardivement que la Grande-Bretagne et l'Allemagne. Aujourd'hui, elle décolle. Le nombre des entreprises a doublé en quatre ans, réalisant des levées de fonds sans précédent. Mais contrairement aux Etats-Unis, trop peu de chercheurs vont dans le secteur privé valoriser leurs découvertes. Et le financement des entreprises s'avère toujours aussi complexe. Les pouvoirs publics se mobilisent pour soutenir les industriels du secteur. Tour d'horizon du dispositif, qui s'appuie notamment sur une politique européenne volontariste.

Dossier réalisé par Laurence Alary-Grall et Florence Pijaudier-Cabot.



B. LORET/INSERM

XXI^e siècle, siècle



S. SUN/JIAN/INSERM

Ci-dessus, modèle moléculaire de triple hélice d'ADN. Ci-contre, observation au microscope (laboratoire de biologie moléculaire de l'Inserm).

teindre les 100 Md€ d'ici à 2005. Et le 6^e PCRD prévoit un budget de 2,15 M€ pour les biotechnologies de 2003 à 2006.

Le succès des biotechnologies repose sur la propriété industrielle...

Selon le cabinet Ernst et Young, la France se place, en 2000, au troisième rang européen en terme de création d'entreprises dans le secteur. Elle compte près de 240 entreprises dont la moitié ont été créées les trois années précédentes. L'industrie des biotechs emploie environ 4 000 à 5 000 personnes et représente un poids économique de plus de 757 millions d'euros. Ces entreprises sont en majorité des *start-up* innovantes ou des sociétés de services à forte valeur ajoutée qui n'ont pas encore atteint la phase de commercialisation de leurs produits. Bon nombre d'entre elles sont issues de transferts de technologie. Pas étonnant donc qu'elles se soient implantées à proximité des campus de recherche, comme le Genopôle d'Evry, et près des grands centres hospitaliers où elles bénéficient d'une aide logistique et matérielle, d'un soutien et des collaborations académiques indispensables à leur développement. C'est le cas de Neurotech (thérapie génique), créée sur le campus parisien du CNRS, de

Mise au point de nouvelles thérapeutiques, découverte de nouveaux médicaments, les enjeux des biotechnologies sont considérables. La France ambitionne d'occuper sur ce terrain la première place en Europe. Elle dispose pour cela d'un atout majeur : l'excellence de sa recherche scientifique.

Le XX^e siècle fut celui de l'atome. Le XXI^e siècle pourrait être celui du gène et du vivant. Cette phrase, qui figure en exergue du rapport « Relever le défi des biotechnologies », remis le 11 mars au ministre de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, par l'avocate Noëlle Lenoir, rallie tous les suffrages. Industriels, organismes de recherche, pouvoirs publics, tous sont

Définition

Les biotechnologies se définissent comme « l'ensemble des techniques issues principalement des sciences de la vie et qui utilisent des organismes vivants ou leurs composants cellulaires, recombinés ou non, pour produire des biens et services ».

de System (découverte et vectorisation de médicaments) sur le campus du CNRS de Montpellier ou encore de Genfit (génomique fonctionnelle) sur le campus hospitalo-universitaire de Lille-Eura-Santé. De nombreux réseaux régionaux d'innovation, appelés biopôles, se sont ainsi constitués sur l'ensemble du territoire (lire p. 16 et 17). Ils se distinguent par leur dynamisme et leur capacité à favoriser des inter-

Le rôle des biotechnologies

actions entre les différents acteurs du transfert de technologie et de la création d'entreprises.

La progression de l'industrie française des biotechnologies a cependant été pénalisée par un démarrage plus tardif que celui de la Grande-Bretagne et de l'Allemagne, respectivement au 1^{er} et au 2^e rang européen. « *Le Royaume-Uni se distingue surtout par une meilleure capitalisation qui traduit la maturité de son tissu industriel. Quant à l'Allemagne, elle recueille les fruits d'un programme national et régional d'aide à la création de jeunes pousses : un mark d'aide publique pour chaque mark d'aide privée* », explique Benoît Jacq, chargé des biotechnologies à l'Anvar. Pourtant, la France comble peu à peu son retard. Le nombre des entreprises de biotechnologies a doublé en quatre ans. En 2000, elles ont réalisé des levées de fonds sans précédent auprès de sociétés de capital-risque, atteignant près de 200 M€. Toutefois, la France ne compte qu'une dizaine de sociétés cotées en Bourse (Genset, leader européen de la génomique, Chemunex dans le domaine de la microbiologie rapide, ou encore Appligène, spécialisée dans les réactifs), contre près de vingt sociétés allemandes cotées au Neuer Markt (Nouveau marché allemand). « *Le financement des entreprises de biotechnologie constitue toujours un aspect critique de leur développement. Leur budget de R&D pèse près de 30 à 130 % de leur chiffre d'affaires, quand elles en réalisent un : elles doivent investir pendant cinq voire dix ans avant de pouvoir afficher un résultat positif. Un risque souvent insupportable pour les capitaux-risqueurs* », commente Gérard Mathieu, en charge des biotechs, à la direction générale de l'Industrie, des Technologies de l'information et des Postes (Digitip) au ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie (Minéfi).

...et la mise en réseau des compétences

Aujourd'hui encore deux obstacles culturels majeurs freinent les initiatives françaises. D'abord, la faible implication de la recherche dans la valorisation économique des découvertes : aux Etats-Unis, 26 % des thésards entrent dans des entreprises de biotechnologies, contre 8 % en France. La loi sur l'innovation, dont les effets ont été sensibles à partir de 1999, a fait évoluer les esprits mais il reste du chemin à parcourir. Autre frein : l'insuffisante information de l'opinion publique face aux enjeux réels des biotechnologies comme le montre le sondage « Les Français et les biotechnologies », réalisé en novembre 2001 par le CSA pour le compte du Minéfi. Les débats et les peurs se cristallisent sur des domaines précis : clonage et OGM. « *Une meilleure compréhension des enjeux permettrait de dissiper les inquiétudes d'une population pourtant consciente des perspectives ouvertes par les biotechnologies, notamment en matière de santé* », souligne-t-on à l'association France Biotech (Association des entreprises de biotechnologies). En dépit de ces handicaps, la France dispose heu-

reusement de réels atouts. Si l'Hexagone compte aujourd'hui parmi les leaders européens dans le domaine des biotechs, il le doit en particulier à l'excellence de sa recherche scientifique. La qualité de la recherche, menée dans les organismes publics (Inserm, Inra, CNRS, Institut Pasteur...), les centres hospitaliers, les universités et les écoles d'enseignement supérieur, place la France au 4^e rang mondial en terme de publications scientifiques.

Reste le problème de la propriété industrielle, véritable nerf de la guerre dans un domaine où compétitivité rime avec innovation (lire p. 14). La France n'arrive qu'en cinquième position pour le dépôt de brevets de biotechnologie, derrière les Etats-Unis (47 %), le Japon (12,2 %), l'Allemagne (8,3%) et le Royaume-Uni (6,8 %) pour les demandes publiées entre 1998 et 2000. « *La qualité et aussi la solidité du portefeuille de brevets constituent le premier critère d'appréciation des spécialistes du capital-risque face à une entreprise de biotechnologie*, souligne Benoît Jacq. *L'évaluation d'une start-up se fait d'abord en fonction de sa propriété intellectuelle.* »



L. DUBRETTI/INSERM
Peau vivante reconstruite en laboratoire.

Aujourd'hui, la France a l'ambition de prendre sur le terrain des biotechs une position de leadership en Europe. La politique nationale, portée par le Minéfi, le ministère de la Recherche, et relayée par des organismes tels que l'Agence française de l'innovation (Anvar), est largement diffusée dans les régions et s'intègre dans des réseaux de proximité, ce qui facilite le développement des entreprises. Car, c'est bien là que se situe le nœud du problème. Comme l'indique Marc Le Bozec, jeune créateur de Bioprotein Technologies (lire p. 19), « *la réussite des biotechnologies repose en grande partie sur une mise en réseau des compétences. Les entrepreneurs qui sauront tirer parti de la fertilisation croisée des différentes disciplines détiendront un avantage concurrentiel certain* ».

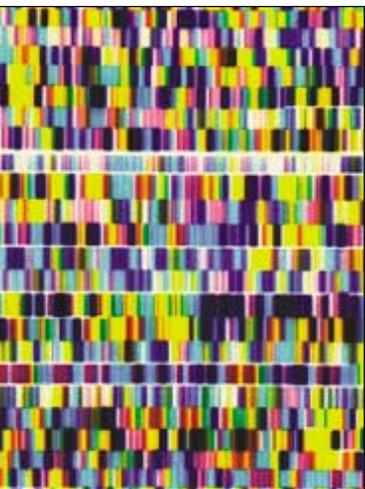
L. A.-G.

Comment l'Etat soutient les biotechs

Toute une batterie de mesures ont été prises par les pouvoirs publics pour soutenir les entreprises du secteur : crédits en hausse, fonds spéciaux, incitations fiscales ...

Depuis 1998, les biotechnologies sont devenues une priorité pour l'Etat. Ce qui s'est traduit par une série de mesures visant à promouvoir et à soutenir les entreprises du secteur, notamment les plus jeunes d'entre elles. Promulguée le 12 juillet 1999, la loi sur l'innovation a donné le coup d'envoi de cette politique en favorisant les transferts de technologies, ainsi que la création d'entreprises innovantes, en particulier dans le domaine des biotechnologies. Par la suite, les pouvoirs publics ont favorisé les sciences du vivant dans les budgets de la recherche publique. En 2000, près des deux tiers de l'augmentation du budget civil de recherche et développement (BCRD) ont été consacrés aux sciences du vivant. Avec un quart du budget, soit 2,1 Md€, celles-ci se situent désormais au premier rang des dépenses de recherche. Même évolution en 2001 : la recherche médicale a connu cette année-là une augmentation de près de 9 %, avec un budget de 730 M€, et les sciences de la vie, hors recherche médicale (11,5 % du budget, soit 1 Md€), ont enregistré une augmentation sensiblement analogue (8 %).

JORDAN-HUNK/APILIER/INSERM



La R&D industrielle a suivi la même tendance. Les crédits du ministère chargé de l'Industrie ont été réorientés notablement vers les

sciences de la vie, en particulier vers les biotechnologies : de 1 M€ en 1997, l'enveloppe est passée à près de 30 M€ en 2001.

Autre traduction concrète de l'effort porté sur les biotechnologies, la mise en place de trois réseaux de recherche et d'innovation technologiques consacrés aux technologies médicales et de santé : le réseau GenHomme (génomique humaine), le réseau Géoplande (génomique végétale) et le Réseau national technologies pour la santé (innovations industrielles dans le domaine de la santé).

Pour favoriser la création de jeunes entreprises, un fonds commun de placement à risque, Bioam, a été créé en juillet 2000. Il a levé, depuis l'origine, plus de 40 M€ de capitaux. Parallèlement, l'appel à propo-



M. DEPARDEU/INSERM

Ci-dessus, un laboratoire de recherche de l'Inserm. A gauche, image d'une expérience de séquençage du programme « Génome humain ».

sitions « Incubateurs d'entreprise et fonds d'amorçage » a permis la création de cinq fonds nationaux, de cinq fonds régionaux et de trente et un incubateurs. D'ailleurs, l'étude « Technologies clés 2005 », publiée en septembre 2000, apporte un éclairage sur seize domaines des biotechnologies et technologies de santé considérées comme stratégiques à l'horizon 2005. Elle est déclinée depuis l'an dernier au plan régional, dans cinq régions pilotes, sous l'égide de la Délégation à l'aménagement du territoire (Datar). L'Anvar a également accru ses interventions dans le secteur des sciences de la vie : elles représentent désormais 60 M€, soit plus du quart du budget d'intervention de l'Agence. Pour 60 % d'entre elles, ces

Le budget de la R&D industrielle a été multiplié par 30 en quatre ans.

aides sont attribuées aux entreprises de moins de trois ans qui ont vu leur montant moyen d'intervention croître de 30 % ces cinq dernières années.

Loin de se relâcher, l'effort des pouvoirs publics doit encore s'amplifier cette

année. Dans le cadre du plan de consolidation de la croissance présenté le 16 octobre 2001, l'Etat a lancé un programme de soutien exceptionnel aux PME et aux entreprises innovantes, en particulier de biotechnologies. Doté de 150 M€, ce programme prévoit notamment la création d'un fonds de co-investissement de 90 M€, géré par la Caisse des dépôts et consignations, réservé aux entreprises de moins de sept ans. Par ailleurs, un fonds de garantie, Biotechs Garanties SAS, géré par la Sofaris, a été créé afin de garantir les investissements et les prêts bancaires de ces entreprises. Géré par la BDPME, il a été doté de 36,3 M€.

F. P.-C.

Les brevets : le nerf de la guerre des biotechnologies

Avocate, conseiller d'Etat, ancien membre du Conseil constitutionnel, Noëlle Lenoir vient de remettre aux pouvoirs publics, son rapport « Relever le défi des biotechnologies ». Elle précise ici le rôle majeur de la propriété industrielle dans le développement des biotechnologies.

Industries : Comment promouvoir au mieux le développement des brevets dans le secteur des biotechnologies ? En réduisant leur coût ?

Noëlle Lenoir : La réduction du coût des brevets est un objectif difficile à atteindre, dès lors que le brevet communautaire devra être délivré en de nombreuses langues... Les frais de traduction dans l'Union européenne risquent, si l'on n'y prend garde, de devenir prohibitifs. Heureusement, à côté de ce problème délicat, il y en a d'autres plus aisés à résoudre comme la simplification des procédures.

Industries : L'environnement réglementaire relatif à la brevetabilité du vivant doit être sécurisé. Où en est la transposition en droit français de la directive européenne sur ce sujet ?

N. L. : Le débat sur la brevetabilité du vivant mérite en France d'être clarifié. Tout d'abord, la France devrait se résoudre à transposer entièrement la directive de 1998 sur la protection légale

des inventions biotechnologiques. Cette directive n'est pas parfaite. Certains de ses termes sont même ambigus. Mais elle est le fruit d'un compromis obtenu après dix ans de discussions et rouvrir ce débat ne pourrait que nuire aux intérêts du développement des biotechs en Europe. Sans brevets, il y a peu de chances que les investisseurs se tournent vers des recherches longues et aléatoires. N'oublions pas en effet que le temps de la mise au point d'un nouveau produit thérapeutique se compte, non pas en années, mais en décennies. Il faut aussi inciter les chercheurs à déposer plus systématiquement des brevets. Le droit des brevets doit devenir une matière obligatoire des programmes d'enseignement des facultés des sciences. Il faudrait aussi mettre en place dans les universités, et non seulement dans les grands instituts de recherche publique, des bureaux de transfert de technologies à l'instar de ceux qui existent aux Etats-Unis.

Industries : En matière de brevets, comment se situe la France et l'Europe face aux Etats-Unis ?

N. L. : Les différences entre l'Europe – et singulièrement la France – et les Etats-Unis en matière de brevets sur les inventions biotechnologiques sont à la fois qualitatives et quantitatives. Du premier point de vue, il est indéniable que l'esprit entrepreneurial chez les chercheurs est plus développé aux Etats-Unis

qu'en Europe. Dès 1980, l'année même où la Cour suprême des Etats-Unis reconnaissait la possibilité de breveter la matière vivante (arrêt « Chakrabarty »), le « Bayh-Dole Act » était adopté. Cette loi a donné aux chercheurs universitaires la possibilité de s'approprier pour eux-mêmes les brevets sur leurs inventions - en dépit des subsides d'Etat dont ils bénéficient. Son effet sur le comportement des chercheurs américains a été immédiat. En France, il a fallu attendre la loi Allègre de 1999 pour voir introduire des dispositions analogues à celles du « Bayh-Dole Act ». Sur le plan quantitatif aussi, le nombre de brevets est infiniment plus important aux Etats-Unis qu'en France et en Europe.



“ *Le brevet est devenu un moyen de financer la recherche* ”

Industries : Comment développer la formation des chercheurs, experts, juristes et plus généralement des chefs d'entreprise aux enjeux et aux règles de la propriété industrielle ?

N. L. : Cette formation doit d'abord être technique, car il est urgent que nos tribunaux spécialisés en matière de brevets acquièrent un niveau d'expertise à la hauteur des enjeux considérables de la brevetabilité. Je suis, par ailleurs, ferme partisane de la création d'un tribunal européen des brevets permettant d'uniformiser les jurisprudences nationales. Mais cela ne suffira pas. Il faut aussi faire prendre conscience que la signification des brevets a changé, qu'elle s'est enrichie. Le brevet ne vise plus seulement à récompenser l'inventeur pour son ingéniosité ; son objet est aussi de reconnaître le « know-how » d'un laboratoire (une compagnie de biotechs, par exemple) et de donner ainsi confiance aux investisseurs pour qu'ils acceptent de parier sur son devenir. En bref, le brevet est devenu un moyen de financement privé de la recherche, complément obligé de son financement public.

Propos recueillis par F. P.-C

Le Tour de France des biopôles

Un réseau complet d'acteurs, privés et publics, spécialisés dans les biotechnologies, s'est mis en place sur l'ensemble du territoire : laboratoires de recherche, campus universitaires, centres hospitaliers, pépinières d'entreprises, centres européens d'entreprises et d'innovation... On les appelle des biopôles.



Définitions

CEEI : les Centres européens d'entreprises et d'innovation ont pour objectif la détection et l'accompagnement de projets de création d'entreprises innovantes ou de développement d'entreprises existantes par l'innovation.

Au 1^{er} janvier 2002, on recensait 20 CEEI en France.

www.ebn.be

Incubateur : l'incubateur a pour mission de favoriser l'émergence et la concrétisation de projets d'entreprises innovantes valorisant les compétences et les résultats de laboratoires, d'établissements d'enseignement supérieur ou d'organismes de recherche publics. Le ministère de la Recherche a conventionné à ce jour 31 incubateurs, parmi lesquels une dizaine de bio-incubateurs.

Technopole : création d'activités innovantes, animation et mise en réseau des compétences, promotion du territoire, telles sont les différentes composantes de la dynamique technopolitaine.

On compte aujourd'hui 42 technopoles en France.

www.IASP.ws



Angers Technopole
Pays-de-la-Loire (Angers)
Tél. : 02 41 72 04 04
Fax : 02 41 48 90 39

www.angerstechnopole.com

Biopôle Clermont-Limagne

Auvergne (Saint-Beauzire)
Tél. : 04 73 64 43 43

Fax : 04 73 64 43 44

<http://perso.wanadoo.fr/biopole>

CEEI de Nîmes

Languedoc-Roussillon (Nîmes)

Tél. : 04 66 38 40 89

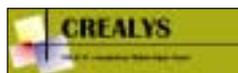
Fax : 04 66 04 73 24

CEEI Théogone

Midi-Pyrénées (Ramonville Saint-Agne)

Tél. : 05 61 28 56 56

Fax : 05 61 28 56 00



Créalys

Rhône-Alpes (Villeurbanne)

Tél. : 04 37 47 83 83

Fax : 04 37 47 83 87

www.crealys.com



Génopôle

Ile-de-France (Evry)

Tél. : 01 60 87 83 00

Fax : 01 60 87 83 01

www.genopole.org

Grand-Lyon Technopole

Rhône-Alpes (Lyon)

Tél. : 04 78 63 42 31

Fax : 04 78 14 38 74

www.grandlyon.com



IDFI

Ile-de-France (Versailles)

Tél. : 01 30 69 18 44

Fax : 01 30 69 18 45

www.idfi.net



Incubateur Alsace (Semia)

Alsace (Strasbourg)

Tél. : 03 90 41 17 98

Fax : 03 90 41 17 97

www.semia-incal.com

Incubateur Bourgogne

Bourgogne (Dijon)

Tél. : 03 80 39 55 10

Fax : 03 80 39 50 69

www.u-bourgogne.fr/Entreprises/incubateur/nicubateur.htm



Incubateur Paca-Est

Provence-Alpes-Côte d'Azur (Biot)

Tél. : 03 80 39 55 10

Fax : 03 80 39 50 69

www.unit-tln.fr/Services/Incubation

Biopôle de Clermont-Limagne, laboratoire de la vie

L'Auvergne concentre depuis plusieurs années ses efforts de développement dans le domaine des technologies du vivant. Créé en 1995, à l'initiative de la Communauté de communes du canton d'Ennezat, le biopôle de Clermont-Limagne accueille une vingtaine d'entreprises de bio-industrie et de biotechnologie sur un parc d'activité de 70 hectares. Objectif : valoriser les résultats de la recherche et encadrer la création d'entreprises innovantes. Parmi les principaux partenaires : l'Europe, qui a apporté son soutien financier par le biais des fonds structurels, l'Etat et les collectivités régionales et locales, l'université d'Auvergne et l'université Blaise Pascal. Quelques grandes entreprises locales, comme Michelin ou Limagrain, ont joué le rôle de parrains. Le site de Beauzire réunit en un seul lieu tout ce dont rêve un bio-créateur : des solutions immobilières et financières et du conseil. Une pépinière d'entreprises héberge pour une durée maximale de quatre ans des *start-up* en phase de démarrage. Elle leur propose également différents services qui vont de la salle de réunion au scanner en passant par le réseau télécom ou la photocopieuse. Au cœur du dispositif, Busi, l'incubateur d'entreprise du biopôle, dont la mission est d'assurer le suivi et l'accompagnement des porteurs de projets innovants et de leur procurer un appui financier en vue de la création de leur société.

« Depuis décembre 1999, nous avons suivi 21 projets d'entreprises et, grâce à notre intervention, 11 sociétés et 76 emplois ont été créés dans le secteur des *bio-techs* », souligne Marion Rongère, directrice de Busi. Pour compléter l'ensemble, une plate-forme d'initiative locale, portée par l'association Biopôle Auvergne Technologie, procure aux créateurs un soutien financier (prêt d'honneur, sans garantie), un parrainage



D. R.

par un chef d'entreprise expérimenté, un suivi scientifique, technique et commercial durant les deux à trois premières années d'existence de l'entreprise. Vice-président de l'université d'Auvergne, chargé de la valorisation et du transfert de technologie, Michel Renaud prévoit une augmentation importante du rythme d'implantation : « D'ici cinq ans, c'est plus de mille emplois directs et dix mille emplois indirects qui seront créés sur le site ».

CONTACT

Busi, incubateur d'entreprises
Tél. : 04 73 64 43 57
Fax : 04 73 64 43 56
www.busi.fr

Laval-Mayenne Technopole

Pays-de-la-Loire (Laval)
Tél. : 02 43 49 75 00
Fax : 02 43 49 75 70
<http://www.laval-technopole.fr/html/fr>



Lorient Technopole Innovations

Bretagne (Ploemeur)
Tél. : 02 97 88 23 23
Fax : 02 97 88 23 20
www.lorient-technopole.com

Montpellier-Méditerranée Technopole

Languedoc-Roussillon (Montpellier)
Tél. : 04 67 13 60 99
Fax : 04 67 13 61 10
www.tech-montpellier.com



Reims Technopole

Champagne-Ardenne (Reims)
Tél. : 03 26 77 10 90
Fax : 03 26 77 10 95
www.reims-ader.com



Rennes-Atalante

Bretagne (Rennes)
Tél. : 02 99 12 73 73
Fax : 02 99 12 73 74
www.rennes-atalante.fr

Sicoval Technopole Toulouse Sud-Est

Midi-Pyrénées (Labège)
Tél. : 05 62 24 02 02
Fax : 05 61 39 20 45
www.sicoval.fr



Synergia

Basse-Normandie (Caen)
Tél. : 02 31 46 73 73
Fax : 02 31 46 73 74
<http://entreprises.pays-auge.cci.fr/synergia>



Technopole Brest-Iroise

Bretagne (Brest)
Tél. : 02 98 05 44 51
Fax : 02 98 05 47 67
www.tech-brest-iroise.fr/

Technopole Nancy-Brabois-Innovation

Lorraine (Nancy)
Tél. : 03 83 17 42 28
Fax : 03 83 17 42 30



Temis Technopole

Franche-Comté (Besançon)
Tél. : 03 81 50 46 95
Fax : 03 81 53 21 75
www.temis.org



Zirst

Rhône-Alpes (Meylan)
Tél. : 04 76 90 41 57
Fax : 04 76 90 21 11
www.zirst.com



Pour en savoir plus :

www.ftei.org,
le site des technopoles françaises.

Mutabilis

De la recherche au produit thérapeutique

Il aura fallu du temps à la PME pour passer des travaux de recherche à la mise au point de produits destinés à soigner certaines maladies infectieuses. Du temps et de l'argent. Mais aujourd'hui la bataille est gagnée.

Trois ans. C'est le temps qu'il a fallu au professeur Xavier Nassif, de l'Inserm, pour créer Mutabilis, son entreprise, afin de concrétiser et développer les résultats de ses travaux de recherche. Une entreprise qui a grandi en même temps que Paris Biotech, l'incubateur des sciences de la vie implanté dans les locaux de l'université René-Descartes Paris V qui a soutenu le chercheur tout au long de son projet.

Après avoir déposé les brevets de ses inventions, Xavier Nassif entame en 1998 les démarches pour créer son entreprise. C'est en août 2001 seulement qu'il parvient à réunir les fonds et à lancer officiellement Mutabilis. Trois ans, contre trois mois aux Etats-Unis, comme le chercheur a pu l'observer au cours de ses recherches aux Etats-Unis. « *En France, le créateur d'entreprise doit avoir une motivation à toute épreuve* », remarque Xavier Nassif.

La PME Mutabilis est spécialisée dans la recherche et le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans le domaine des infections communautaires graves et nosocomiales (infections ultra-résistantes que l'on peut attraper en milieu hospitalier, lorsque l'organisme est affaibli). « *Notre but est d'utiliser la connaissance du génome des bactéries à croissance extra-cellulaire pour contrôler ces infections, qu'elles soient communautaires comme les infections urinaires dues au colibacille, ou qu'il s'agisse de septicémies nosocomiales ou d'infections néonatales* », indique le professeur.

Gagner la confiance des partenaires

La première opération consiste à inhiber les produits des gènes communs aux bactéries provoquant les infections nosocomiales pour empêcher leur dissémination dans le sang à partir du tube digestif, ceci sans altérer leur croissance dans leur site naturel où elles ne sont pas dangereuses. Cette recherche s'appuie en particulier sur l'utilisation d'une bactérie type, dont le comportement a été étudié par l'Inserm avec une aide au transfert technologique que l'Anvar lui a accordée en 2000. Mutabilis mène aussi des travaux

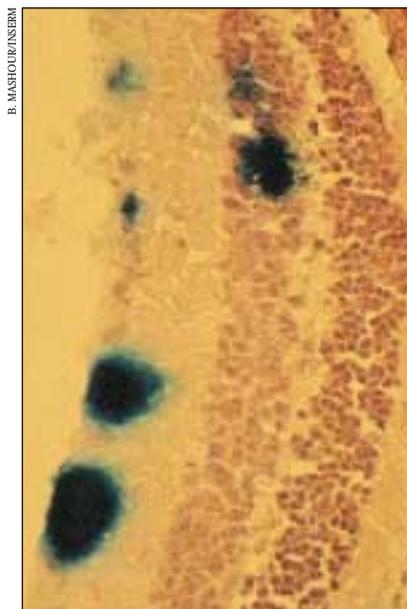


Image de thérapie génique dans les tissus oculaires.

sur la vaccination qui reposent sur une licence d'exploitation d'un brevet de l'Inserm, identifiant six cents gènes spécifiques des deux souches virulentes de l'*escherichia coli*, une des principales bactéries responsables d'infections communautaires et nosocomiales. Cette approche génomique sera complétée par l'analyse physiopathologique de ces infections sur des modèles animaux, afin d'identifier, à terme, les molécules inhibitrices et les antigènes vaccinaux qu'attend aujourd'hui la médecine.

Pour mener à bien son projet, Xavier Nassif a dû convaincre différents interlocuteurs. « *Il a fallu gagner la confiance de nos organismes de tutelle, en l'occurrence l'Inserm et l'université Paris V qui assurent l'interface entre le monde de la recherche et celui de l'entreprise. Puis celle de l'Anvar, qui nous a permis de concrétiser notre concept et de rassembler une équipe autour du projet. Enfin, nous avons reçu l'appui du fonds d'amorçage Bioam, qui, outre le million d'euros qu'il a mis sur la table, nous a apporté une aide technique précieuse pour créer l'entreprise.* » Aujourd'hui, le projet du professeur Nassif est devenu réalité : Mutabilis existe bel et bien et détient les moyens de transformer ses brevets et ses concepts de recherche en produits thérapeutiques. L'entreprise est même en avance sur son *business plan*, et emploiera d'ici l'été une dizaine de personnes, aux côtés du fondateur qui intervient, grâce à la loi sur l'innovation de 1999, en tant que conseiller scientifique. Un directeur scientifique avec une solide expérience industrielle a aussi été embauché.

Dans l'immédiat, deux nouveaux défis attendent Mutabilis, tous deux caractéristiques des difficultés d'une entreprise de biotechnologies. La PME doit se doter d'un PDG capable de susciter et développer des partenariats, notamment aux Etats-Unis, pour progresser dans ses recherches. Elle doit également trouver de nouveaux investisseurs pour compléter son tour de table. Le label « Entreprise innovante » que l'Anvar lui a attribué début 2002 devrait lui permettre d'obtenir d'autres fonds, notamment des fonds communs de placement pour l'innovation.

F. P.-C.

BioProtein Technologies Les vertus magiques du lait de lapine

Quand des chercheurs utilisent le lait d'un animal transgénique pour soigner la maladie de Hodgkins et certains cancers. De grands espoirs en perspective.

La PME BioProtein Technologies est née de la rencontre entre deux chercheurs et un consultant, spécialisé dans le management de l'innovation. En 1998, Marc Le Bozec travaille pour le cabinet Arthur D. Little quand il fait la connaissance de Louis-Marie Houdebine et de Jean-Paul Renard, chercheurs à l'Institut national de recherche agronomique (Inra). Tous trois planchent sur le potentiel thérapeutique des protéines produites dans le lait d'animaux transgéniques et cherchent un développeur pour valoriser leurs recherches dans le cadre d'un transfert de technologie. Marc Le Bozec est partant : voilà longtemps que ce jeune diplômé d'HEC attendait l'opportunité de créer sa propre entreprise ! Il décroche une licence exclusive d'exploitation du procédé breveté par l'Inra - l'extraction d'une protéine du lait d'un animal transgénique - et le soutien du laboratoire public français qui l'héberge sur son site de Jouy-en-Josas (Essonne) durant toute la phase de démarrage.

De nets avantages sur les concurrents

BioProtein Technologies dépose ses statuts en juillet 1998. Marc Le Bozec réussit à lever 760 000 euros de fonds propres pour démarrer son activité. Mais cela ne suffit pas. Il doit convaincre les capitaux-risqueurs de la solidité de son projet et boucle son tour de table, non sans difficultés, en mai 2001, avec 8 M€ en poche. « Les investisseurs généralistes sont peu ou mal informés sur les biotechnologies, remarque Marc Le Bozec. Quand on leur explique qu'on peut soigner des cancers grâce à des protéines produites dans le lait d'animaux génétiquement modifiés, ils n'y croient pas ! » Et pourtant ! La jeune société est aujourd'hui installée à Paris, dans 700 m² de locaux et a ouvert une animalerie en région Poitou-Charentes. Quatrième entreprise au monde à exploiter un tel procédé, elle a très vite cherché à se distinguer de ses concurrents. Pas facile quand ceux-ci occupent le créneau depuis sept ans et qu'ils sont dotés de moyens bien plus importants. La solution ? Le lait de lapin. « Les Hollandais

travaillent sur le lait de vache, les Anglais sur le lait de brebis et les Américains sur le lait de chèvre. L'avantage du lapin, c'est qu'il est résistant aux maladies à prion et qu'il est génétiquement plus proche de l'homme. En outre, la femelle du lapin, qui peut donner jusqu'à 10 litres de lait par an, se reproduit plus vite et plus souvent que les autres animaux. Le tout pour un coût nettement inférieur. » En clair, là où ses concurrents vont mettre deux à trois ans pour développer leur protéine, Marc Le Bozec, avec ses lapins, mettra un an, un an et demi. De quoi séduire ses clients, les grands industriels de la pharmacie. Aujourd'hui, BioProtein Technologies travaille avec deux sociétés françaises à la mise au point d'anticorps destinés à soigner la maladie de Hodgkins et le cancer du rein. La protéine, produite par la société de Marc Le Bozec, sert de vecteur à des molécules fabriquées par les laboratoires des deux sociétés. Une collaboration fructueuse

puisque les résultats des essais pré-cliniques sont plutôt encourageants. Bio-

Protein, qui compte actuellement 20 salariés, est en phase de recrutement. Elle vient d'ailleurs d'être labellisée par le ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie, dans le cadre de l'appel à propositions Genhomme. « Le ministère de la Recherche nous a également beaucoup soutenus, précise Marc Le Bozec. Franchement, l'aide publique ne manque pas même si elle n'est pas toujours claire. En revanche, l'investissement privé reste insuffisant. On trouve difficilement des capitaux-risqueurs capables de s'investir sur le long terme et dotés d'une véritable expérience dans le domaine des biotechnologies.

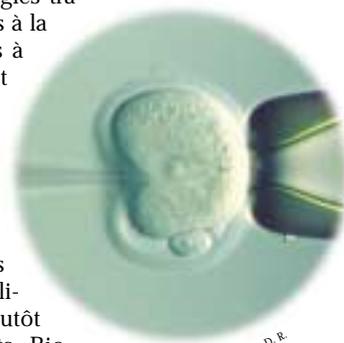
Pour moi, un financeur n'est pas seulement un banquier, c'est aussi un conseil, un expert qui aide à lever des fonds, à trouver des clients voire des locaux, qui propose des pistes de développement et, surtout, qui ne pense pas exclusivement à récupérer sa mise au plus vite ... »

L. A.-G.

Contact : BioProtein Technologies
Tél. : 01 44 06 06 16
Fax : 01 44 06 75 25
www.bioprotein.com



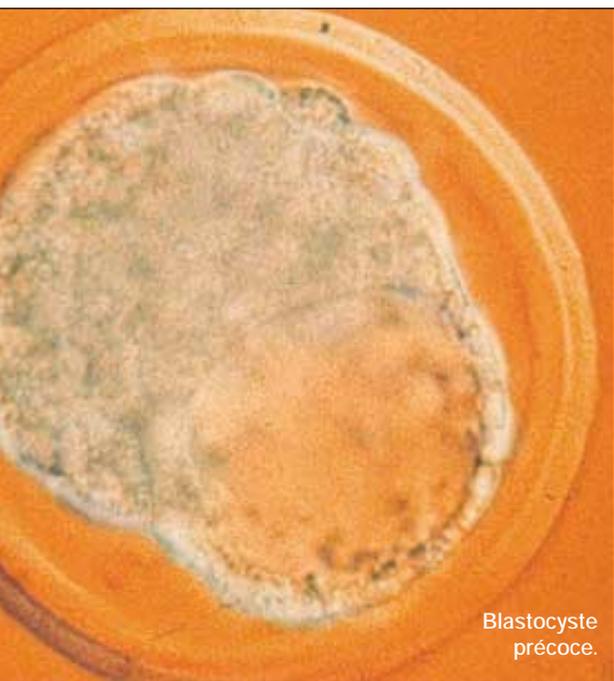
Ci-dessus, extraction de la protéine de lait d'un lapin transgénique. En haut, micro-injection d'un embryon de lapin.



D. R.

D. R.

Les appuis et les aides



Blastocyste précoce.

M. CAZILLIERS/INSERM

ASSOCIATIONS

France Biotech

Bâtiment Pasteur Bio Top
28 rue du Dr Roux
75724 Paris Cedex 15
Tél. : 01 56 58 10 70
Fax : 01 56 58 20 33
www.france-biotech.org

Cette association professionnelle a pour objectif de promouvoir et développer l'industrie française des biotechnologies. Elle s'est donnée quatre missions principales :

- faire évoluer un environnement juridique encore trop peu favorable aux entreprises de biotechnologies ;
- susciter des vocations d'entrepreneurs parmi les chercheurs et les cadres des entreprises publiques et privées ;
- être un lieu d'animation et d'échanges ;
- être l'interlocuteur des associations et entreprises de biotechnologies à l'échelon mondial afin d'importer les concepts utiles à l'industrie française des biotechnologies.

Adébio, Association française pour le développement des biotechnologies et des bio-industries

28 rue Saint Dominique 75007 Paris
Tél. : 01 44 18 95 53
Fax : 01 45 50 46 10
www.adebio.org

Adébio, lieu de concertation des chercheurs, des industriels et des centres de transfert du secteur, réalise une veille active du développement des biotechnologies.

Structure de conseil et d'expertise, Adébio met à la disposition des professionnels du secteur, des outils d'information nationale et internationale : un annuaire et un guide de l'emploi en biotechnologies (réalisés avec le ministère chargé de l'Industrie). Adébio assure également la promotion des biotechnologies françaises à l'étranger.

A consulter

« Les biotechnologies, un secteur plein de vie », n° 133 du Courrier de l'Anvar (avril 2002), consultable sur : www.anvar.fr
Contact : Anvar, tél. : 01 40 17 83 00.
Biotechs en Midi-Pyrénées, lettre gratuite s'adressant aux acteurs des biotechs au niveau régional, national et international. Consultable sur : www.ivs-info.com.
Contact : Frédérique Lentiez, tél. : 05 61 54 48 10, mél. : f.lentiez@ivs-info.com.

Biotechnica, Association pour le développement des biotechnologies en Aquitaine

Biotechnica est une structure d'interface et d'animation technologique au service des entreprises, soutenue par la Communauté européenne, le ministère de la Recherche et le conseil régional d'Aquitaine.

www.biotechnica.asso.fr

Espace 5D
146, rue Léo Saignat
BP 48
33076 Bordeaux Cedex
Tél. : (33) 557 571 796
Fax : (33) 557 574 509

RÉSEAUX DE RECHERCHE

Eurêka, programme européen destiné à stimuler la coopération entre industriels européens en matière de R&D.

Contact : Secrétariat français Eurêka
43, rue Caumartin - 75009 Paris
Tél. : 01 40 17 85 86
www.eureka.be

Mis en place en 1998, les réseaux français de recherche et d'innovation technologiques rassemblent des industriels et des équipes de recherche publique autour de projets bien identifiés. Les projets ayant trait aux biotechnologies peuvent s'inscrire dans le cadre des réseaux suivants :

Le réseau GenHomme créé pour accélérer la découverte et la valorisation des connaissances nouvelles issues de la génomique humaine. L'appel à propositions lancé en mars 2000, désormais ouvert de façon permanente, compte actuellement près de 60 projets de recherche.

Contact :
ministère de la Recherche
www.recherche.gouv.fr/technologie/reseaux/genhomme.htm

Le réseau Génoplante, lancé en 1999 pour cinq ans, a pour objectif de renforcer la position de la France dans le secteur stratégique de la génomique végétale. Près de 80 programmes sont actuellement en cours.

Contact :
Groupement d'intérêt scientifique Génoplante
93 rue Henri-Rochefort

APPUIS INSTITUTIONNELS

Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie (Minéfi)

Digitip-Service des industries manufacturières
Sous-direction de la chimie, de la pharmacie et des biotechnologies

Le Bervil, 12 rue Villiot
75012 Paris
Responsable : Gérard Mathieu
Tél. : 01 53 44 92 82
Fax : 01 53 44 91 72
www.minefi.gouv.fr

Ministère de la Recherche Direction des Technologies-Département bio-ingénierie

1 rue Descartes
75231 Paris Cedex 05
Responsable : Jean-Alexis Grimaud
Tél. : 01 55 55 96 69

Fax : 01 55 55 80 30
www.recherche.gouv.fr

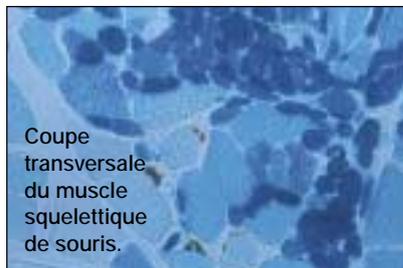
Anvar

43 rue Caumartin
75436 Paris Cedex 09
Responsable biotechnologies :
Benoît Jacq
Tél. 01 40 17 83 00
www.anvar.fr

91025 Evry Cedex
Tél. : 01 69 47 54 00
Fax : 01 69 47 54 10
www.genoplante.com

Les projets de biotechnologies peuvent également être intégrés dans le Réseau micro et nanotechnologies (dont le domaine d'intervention est pluridisciplinaire), et le Réseau national des technologies pour la santé (RNTS).

www.rmt.org
www.rnts.enst-bretagne.fr



Coupe transversale du muscle squelettique de souris.

J. T. VILQUIN/INSERM

APPELS À PROJETS

Appel à projets Bio-ingénierie pour la santé 2002

Cet appel à projets, lancé à l'initiative des ministères chargés de la Recherche, de l'Industrie et de l'Agriculture, mobilise trois réseaux de recherche et d'innovation technologiques et en potentialise les moyens. Sont engagés : le Réseau national des technologies pour la santé (RNTS), le réseau Gen-Homme, le réseau Rare (Réseau alimentation référence Europe), ainsi que l'action concertée incitative « Technologies pour la santé » (Acits) du ministère de la Recherche.

Ouvert aux entreprises de toutes tailles associées à des laboratoires de recherche publique, il vise à promouvoir le transfert de technologies et la valorisation des recherches dans les domaines suivants : technologies nouvelles pour les aliments et leur sécurité, technologies pour la santé, génomique et innovations médicales. Déposés fin décembre 2001, les projets sont actuellement en cours d'instruction, mais on peut espérer que l'initiative sera reconduite en 2003.

Pour plus d'informations :

www.recherche.gouv.fr/appel/2002/sante.htm
www.industrie.gouv.fr/pratique/aide/appel/rntsante.htm

Les appels à projets des différents ministères sont recensés dans la base de données biotechnologies du ministère de la Recherche

www.biotech.education.fr

Mél : biotech@technologie.gouv.fr

AIDES

Aides de l'Anvar

Un quart du budget de l'Agence est consacré aux sciences de la vie, soit 20,6 M€. Outre ses modes d'intervention classiques finançant des opérations de recrutement, d'études de faisabilité, de développements complémentaires et de transferts de technologies, au moyen de subventions ou d'avances remboursables, l'Anvar propose, depuis avril 2001, aux entreprises à fort potentiel de croissance, un financement de leur projet d'innovation sous forme de fonds propres : le dispositif BSA (bons de souscription en actions). L'Anvar gère également des fonds communs de placement pour l'innovation (FCPI).

www.anvar.fr

Aides européennes

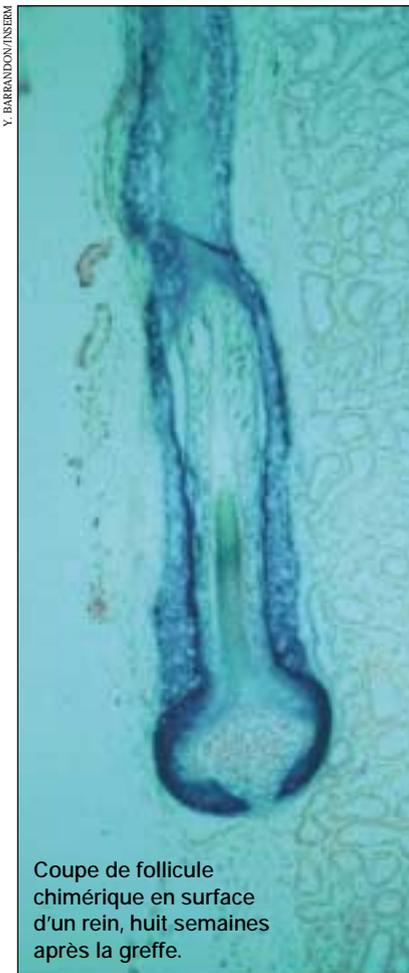
Le 5^e Programme cadre de recherche et développement européen (PCRD) soutient les PME biotechnologiques qui souhaitent innover et n'ont pas toujours la capacité de le faire. Associées dans la préparation de projets d'innovation, ces PME peuvent recevoir jusqu'à 1 M€ pour entreprendre des travaux de recherche et de développement confiés à des laboratoires et des centres techniques. Le 6^e PCRD, dont le budget s'élève à 20,15 Md€, devrait poursuivre cette action en faveur des PME.

L'Actia, membre du réseau européen *Partners for Life*, est le point de contact en France pour des actions d'aide aux PME dans les secteurs de l'agro-alimentaire, des biotechnologies et de la biomédecine (recherche de partenaires et conseil au montage de projets).

Contact : Christophe Cotillon
16, rue Claude Bernard
75231 Paris Cedex 05
Tél. : 01 44 08 86 15
Fax : 01 44 08 86 21
Mél : c.cotillon@actia.asso.fr



M. DEPARDIEU/INSERM



Coupe de follicule chimérique en surface d'un rein, huit semaines après la greffe.

Y. BARRANDON/INSERM

AGENDA

Bio 2002

Salon international des biotechnologies

Du 9 au 13 juin 2002
Toronto (Canada)
Ubifrance, Julien Puiffe
Tél. : 01 40 73 33 91
Fax : 01 53 70 25 83
Mél : jpuiffe@ubifrance.com

Carrefour européen des biotechnologies

15 et 16 octobre 2002
Lille Grand-Palais
Tél. : 03 28 55 90 60
Fax : 03 28 55 90 61
Mél : contact@biotech-lille.com

ECB11

11^e congrès européen sur les biotechnologies

Du 24 au 29 août 2003
Messplatz CH-4021 Basel (Suisse)
Tél. : 00 41 61 686 28 28
Fax : 00 41 61 686 21 85
Mél : info@ecb11.ch
www.ecb11.ch