

Université de Lille
Année Universitaire 2017/2018
Faculté de Pharmacie de Lille

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25/05/2018
Par M. Hadrien BOUCHEZ**

**CONCILIATION ENTRE CAPITAL RISQUE ET TRANSFERT DE
TECHNOLOGIE DANS LE FINANCEMENT DE L'INNOVATION EN SANTE : LA
RECHERCHE D'UN MODELE**

Membres du jury :

Président : Bertrand DECAUDIN, Doyen de la Faculté de Pharmacie, Docteur en Pharmacie, Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers, Laboratoire de Pharmacie Galénique, Université de Lille, Faculté de Pharmacie

Directeur, conseiller de thèse : Thomas MORGENROTH, Maître de Conférences, Laboratoire de Droit et économie pharmaceutique, Université de Lille, Faculté de Pharmacie

Assesseur(s) : André TARTAR, Docteur en Pharmacie, Président du comité de sélection de Paris Biotech



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie

Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNON	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie

M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Bertrand DECAUDIN, Doyen de la Faculté de Pharmacie, Docteur en Pharmacie.

Je vous remercie d'être mon président de jury lors de la soutenance de cette thèse. Je suis honoré que vous ayez accepté cette fonction.

A Monsieur Thomas MORGENROTH, Maître de Conférences.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, et surtout pour votre patience pendant la rédaction de ce travail. Je vous suis sincèrement reconnaissant.

A Monsieur André TARTAR, Docteur en Pharmacie.

Je vous remercie la qualité de votre enseignement le long de mon parcours universitaire et l'intérêt que vous m'avez transmis pour l'industrie pharmaceutique. Permettez-moi de vous exprimer ma plus profonde gratitude.

A ma famille.

Je vous remercie pour votre aide, soutien et encouragement tout au long de mes études. Pour l'amour que vous m'apportez. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis.

A mes amis.

Je vous remercie pour tous ces bons moments passés ensemble et pour tous ceux à venir.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	9
INTRODUCTION	13
I Le transfert de technologie	15
1 Définition du transfert de technologie	15
1.1 Travail de sensibilisation auprès des chercheurs	15
1.2 Phase de détection et premier screening	16
1.3 Financement des phases de maturation et de valorisation	18
2 Les acteurs du transfert de technologie	19
2.1 En Europe	19
2.1.1 Leiden University Research & Innovation Services	19
2.1.2 Imperial Innovations	19
2.1.3 Vlaams Instituut voor Biotechnologie	20
2.1.4 Karolinska Development	20
2.1.5 Helmholtz Technology Transfer	22
2.1.6 Autres offices de transfert de technologie en Union Européenne	23
2.2 En France	23
2.2.1 Inserm Transfert	23
2.2.2 Institut Pasteur	24
2.2.3 Instituts Hospitalo-Universitaires	24
2.2.4 Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies	25
2.2.5 Centres Régionaux d'Innovation et de Transfert de Technologie	29
2.2.6 CNRS Innovation	29
2.2.7 Autres	29
3 Des modèles économiques différents	30
3.1 Stratégie <i>Pull</i>	30
3.2 Stratégie <i>Push</i>	31
3.3 Termes financiers	32
4 De nombreuses problématiques mettent un frein à la création de startups	34
4.1 Une gestion de la propriété intellectuelle différente selon les pays	34
4.2 Le besoin d'une plus grande proximité des structures de valorisation avec des fonds d'investissements	35
4.3 Le temps d'incubation au sein des organismes de recherche publics ou privés	36
4.4 Une problématique de management	37
4.5 Une envie de rentabilité financière à court terme	38
4.6 La multiplication des acteurs pour un même projet	40
5 Etat des lieux	41
II Le capital risque appliqué à la santé	42
1 Le capital-risque	42
1.1 Définition	42
1.2 Les risques du venture capital	43
1.3 La structure d'un fonds en capital risque	47
1.4 Stratégie de différenciation des fonds de capital risque	49
1.4.1 Par secteur	49
1.4.2 Par géographie	50
1.5 Conséquence de l'entrée d'un capital risqueur dans la société	51
1.5.1 Avantages financiers	51
1.5.2 Avantages d'autres natures	52

2	Cas spécifique du capital risque dans la santé	53
2.1	Comprendre les étapes d'un investissement dans la santé	53
2.2	Stratégies d'investissement	56
2.2.1	Période d'investissement	56
2.2.2	Type d'investissement	57
2.2.2.1	Le choix sectoriel	57
2.2.2.2	Stratégie <i>asset centric</i> VS <i>platform</i>	60
2.2.2.2.1	La stratégie <i>asset centric</i>	60
2.2.2.2.2	La stratégie <i>platform</i>	61
2.3	Chiffres clés	61
2.3.1	Les tendances	61
2.3.2	Les multiples	63
2.4	Les acteurs du capital risque dans la santé	66
3	Le transfert de technologie adapté au capital risque dans la santé	66
3.1	Schéma d'investissement	66
3.2	Les stratégies d'investissement	68
3.2.1	Avec des financements non dilutifs	68
3.2.2	Avec des financements dilutifs	69
3.3	Le modèle de Boston, le « Hub Biotech »	70
3.3.1	Son écosystème	70
3.3.2	Capitaux risqueurs américains et transfert de technologie	71
3.3.2.1	Atlas Venture	71
3.3.2.2	Avalon Ventures	73
3.3.2.3	Flagship Ventures	73
4	Réflexion d'un tel modèle en Europe	74
III	Le modèle de Kurma Partners	76
1	La société Kurma Partners	76
1.1	Les origines de Kurma Partners	76
1.2	Levée de Kurma Biofund I	76
1.2.1	Objectifs	76
1.2.2	Le réseau privilégié d'Instituts de recherche en Europe	77
1.2.2.1	Institut curie	77
1.2.2.2	Institut Pasteur	77
1.2.2.3	Imperial Innovations	77
1.2.2.4	Karolinska Development	78
1.2.2.5	Vlaams Instituut voor Biotechnologie	78
1.2.3	Une politique d'investissement unique	78
1.2.4	Exemples de création de sociétés sur Kurma Biofund I	79
2	Un modèle qui se maintient et de développe au fur et à mesure des années	79
2.1	Profiter de la volonté du gouvernement de valoriser la recherche fondamentale	79
2.2	Levée de Kurma Biofund II	80
2.2.1	Les maladies rares	81
2.2.2	Continuer à développer les partenariats académiques	85
2.2.3	Partager les risques avec un partenaire industriel	85
2.2.4	Exemples de création de sociétés sur Kurma Biofund II	86
2.2.4.1	Dynacure	86
2.2.4.2	Step Pharma	88
2.2.4.3	Imcheck Therapeutics	88
2.3	Levée de Kurma Diagnostics	89
3	Poursuite d'un modèle de création unique	91
3.1	Poursuivre les interactions avec les partenaires académiques et industriels	91

3.2	Profiter de fonds mandataires comme le Paris-Saclay Seed Fund pour identifier de nouveaux projets _____	92
3.3	Identifier d'autres zones géographiques _____	94
3.4	Profiter des nouveaux secteurs en plein essor comme la e-santé _____	98
3.5	Profiter de l'écosystème favorable pour consolider les pipelines plus tôt _____	103
CONCLUSION _____		104
ANNEXES _____		105

INTRODUCTION

L'existence même des sociétés de biotechnologies se justifie par l'innovation. Sans innovation, ce secteur n'a pas lieu d'être et est voué à disparaître. Une Biotech présente une stratégie différente des laboratoires pharmaceutiques « classiques », sans objectifs de ventes, ni de plan commercial à développer. L'ensemble de ses ressources financières est dévoué à la recherche, au développement et à la création de valeur. Aujourd'hui, plus que jamais, les sociétés de biotechnologies sont au cœur de la stratégie de l'industrie pharmaceutique. En 2017, environ 65% des médicaments nouvellement mis sur le marché par les laboratoires pharmaceutiques proviennent de sociétés de biotechnologies d'après un rapport de HBM Partners en janvier 2017.

Ces sociétés et ceux qui les financent se sont multipliés, des dizaines de molécules peuvent aujourd'hui être en compétition dans une même indication. Dans les années 1990 et 2000, de nombreuses sociétés de biotechnologies ont subi des échecs cliniques ou des retards conséquents dans leurs programmes de recherche entraînant la perte des sommes souvent colossales investies. Les fonds d'investissement ont alors adapté leur stratégie en privilégiant des secteurs ultraspecialisés et en s'impliquant dès les stades de développement plus précoces.

L'impact des cellules de valorisation des instituts, des universités ou encore des hôpitaux sur la maturation des projets a été décisif ces dernières années. De cruciales découvertes comme le caplacizumab (un anticorps monoclonal anti facteur de Von Willebrand), aujourd'hui en cours d'enregistrement dans le purpura thrombotique thrombocytopénique, ont été réalisées grâce à leur soutien. Pourtant, l'équilibre entre le transfert de technologies et l'investissement plus classique (appelé en anglais *Venture Capital*) demeure fragile. Les différences structurelles majeures entre les acteurs mais également leurs multiplications ne permettent pas de tirer profit d'un environnement scientifique de qualité et de transformer ces innovations en produits pharmaceutiques.

Dans la première partie de cette thèse, le transfert de technologies en Europe et en France sera étudié ainsi que ses modèles économiques et les freins à son développement.

La deuxième partie sera consacrée au capital risque et plus spécifiquement à son application dans le domaine de la santé ainsi qu'au maillage complexe du transfert de technologies et des investisseurs en Europe.

Enfin, la troisième partie détaillera la manière dont la société de gestion française, Kurma Partners, a développé depuis plusieurs années un modèle unique de création de sociétés à partir d'innovations académiques en étroite collaboration avec les cellules de valorisation.

I Le transfert de technologie

1 Définition du transfert de technologie

Le transfert de technologie ou *tech transfer* (TT) consiste en un transfert vers l'industrie des innovations et découvertes issues de la recherche universitaire ou dans certains cas de la recherche privée afin de les transformer en produit commercialisable (1).

Dans le cas de la santé, cela consiste à transformer une innovation scientifique en produit pharmaceutique (thérapeutique, diagnostic, dispositif médical...).

Ce transfert peut se concrétiser par un contrat de licence avec des conditions financières prédéfinies sur les futures ventes (redevance ou *royalties*), des paiements comptant (*upfront payments*) au moment de l'exercice de la licence, ou encore des paiements d'étapes (*milestone payments*) en fonction de l'avancée du projet (définis par des jalons du projet tel que l'entrée en phase clinique I, II III ...) (2).

Le transfert de technologie permet aux industriels d'acquérir en externe de nouvelles technologies pour développer leur portefeuille de produit existant (nouvelle molécule dans une nouvelle indication), renforcer leur portefeuille de produit existant (nouvelle molécule dans une aire thérapeutique stratégique pour le laboratoire) ou acquérir des technologies plus performantes que celles utilisées par l'industriel (par exemple, une technique d'optimisation de production de thérapie génique ou cellulaire permettant d'augmenter le rendement du produit ou d'en diminuer le coût) (3).

1.1 Travail de sensibilisation auprès des chercheurs

Comme dit précédemment, ce transfert de technologie est donc mis en place dans la majorité des cas entre un laboratoire de recherche et une entreprise.

En amont de ce contrat une véritable collaboration entre les équipes des cellules de valorisation et les équipes de recherche est nécessaire. Elle permet un travail de détection des innovations au sein des laboratoires. C'est une activité nécessaire qui peut être construite à partir d'appels à projets (exemple en 2016 de l'appel à projet maladies rares des différentes Sociétés d'Accélération de Transfert de Technologies

d'Île-de-France (SATT IDF Innov, SATT Lutech et SATT Paris-Saclay) afin de soutenir l'émergence de projets innovants diagnostiques et thérapeutiques autour des maladies rares en association avec la Fondation maladies rares (4).

Cette détection peut aussi avoir lieu grâce à des contacts réguliers avec les laboratoires. Ce contact est essentiel car il permet aux membres des cellules de valorisation de sensibiliser les équipes de recherche à l'impact de leurs travaux aux potentiels débouchés cliniques et commerciaux de leurs découvertes, à la création possible de sociétés et d'emplois basés sur leurs recherches (5).

Ces interactions permettent également d'éduquer les chercheurs à la notion de la propriété intellectuelle et à l'importance de ne pas publier les résultats avant d'avoir déposé les brevets. En effet, il est impossible de revenir sur une protection par brevet si une divulgation a été faite en amont. Cela est considéré comme destructeur de nouveauté au titre du droit des brevets. En revanche, rien n'empêche les équipes de recherche de publier après le dépôt de la demande de brevet à condition de divulguer seulement ce qui est explicitement écrit dans la demande de brevet (6).

Les objectifs de l'office de transfert de technologie ou *Tech Transfer Office* (TTO) sont multiples (2) comme :

- Le *licensing* des technologies pour obtenir les *royalties*.
- La protection intellectuelle des technologies et la sensibilisation auprès des universités/institutions partenaires.
- La recherche de subventions publiques.
- La relation avec les industriels et investisseurs.
- Le développement économique régional.
- L'aventure entrepreneuriale.

1.2 Phase de détection et premier screening

Une étape nécessaire par les équipes de valorisation est de déterminer la valeur économique d'un projet en le confrontant à des industriels ou investisseurs.

Le but est alors d'identifier le projet comme économiquement viable ainsi qu'éligible du point de vue technologique et clinique à un travail de maturation qui nécessitera de

l'argent et du temps (création d'une équipe projet dédiée) de la part de l'office de transfert de technologie. Différentes hypothèses de retour financier pour ce dernier seront envisagées afin de présenter définitivement le projet au comité de sélection et d'investissement de l'office de transfert de technologie.

Ce criblage ou *screening* est également réalisé par les cellules en fonction de leur stratégie/positionnement et par certains paramètres considérés comme des critères Go/No Go à un futur programme de maturation (7).

Ces derniers peuvent être pharmacologiques :

- Temps de demi vie trop faible.
- Aire sous la courbe trop faible.
- Affinité au récepteur trop faible.

Ils peuvent aussi être toxicologiques :

- Signaux de toxicité aigüe.
- Signaux de toxicité chronique.

Ils peuvent aussi être d'ordre médical et pharmaco-économique :

- Un besoin médical déjà couvert.
- Un positionnement trop éloigné du traitement de référence (*gold standard*)
- Un prix et un remboursement trop faible.

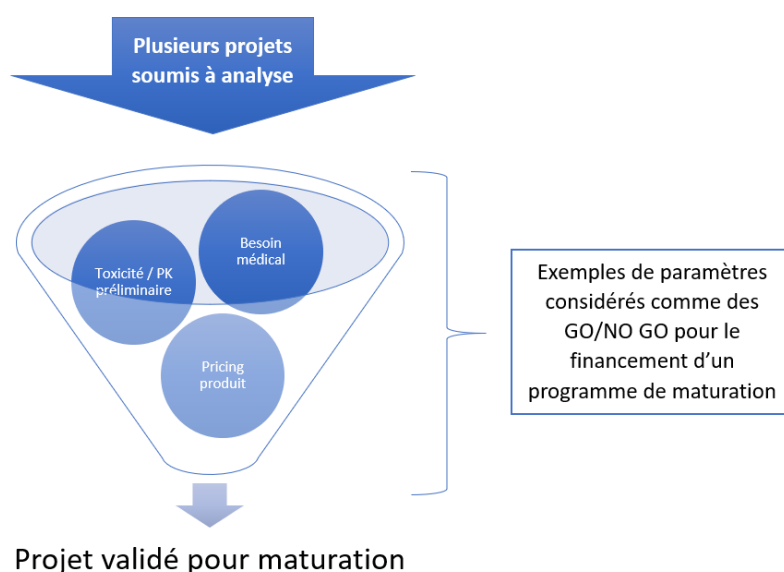


Figure 1 : screening de projet en fonction de paramètres clés

Par exemple, les cellules de valorisation des Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) ont un positionnement particulier du fait de leurs spécialisations. Chaque IHU va répondre à une problématique qui lui est propre. L'IHU Strasbourg, Institut de Chirurgie Guidée par l'Image, est un centre médico-chirurgical dédié au traitement des pathologies de l'appareil digestif (8). C'est un lieu de soin mais aussi de recherche et de valorisation où, à ce jour, deux startups ont été créées dans le domaine de la simulation médicale (InSimo) et de la reconstruction d'images pré- et per-opératoires (Visible Patient) (9).

1.3 Financement des phases de maturation et de valorisation

Les offices de transfert de technologie sont constitués d'équipes expérimentées, dont certaines sont issues de l'industrie leur conférant une connaissance du marché et des acteurs industriels.

Ces équipes sont chargées de mettre en place les programmes de maturation des technologies identifiées afin de les valider et de les « dérisquer ». Ces projets de maturation peuvent prendre la forme d'un programme de découverte de médicament ou *drug discovery*, d'une petite molécule sur une cible innovante, l'humanisation d'un anticorps murin, l'obtention d'un design figé (*design freeze*) d'un dispositif médical.

Ces phases de maturation peuvent durer plusieurs années. Elles sont pilotées par l'équipe projet qui va en parallèle de l'aspect scientifique, prendre en charge les volets juridiques et commerciaux. In fine, cette maîtrise des différents maillons de la chaîne depuis la sensibilisation des chercheurs, en passant par le programme de maturation et le positionnement marché doivent permettre de démontrer que la technologie est d'intérêt et transférable à un industriel (10).

Les offices de transfert de technologie ont aussi un rôle fondamental pour surmonter la « vallée de la mort », période d'investissement trop risqué pour les investisseurs classiques (11). C'est durant cette période que les offices de transfert de technologie vont « dérisquer » les projets, pouvant prendre la forme d'une validation du concept (*proof-of-concept*) sur un modèle animal représentatif de la maladie en mettant en place des plans de maturation et le financement associé. Notons par exemple les sociétés d'accélération du transfert de technologies en France (12) ou le Helmholtz

Validation Fund (13) qui a financé entre 2011 et 2015 dix projets dans le domaine des Sciences de la Vie.

2 Les acteurs du transfert de technologie

2.1 En Europe

2.1.1 Leiden University Research & Innovation Services

LURIS (*Leiden University Research & Innovation Services*) est l'office de transfert de technologie de l'Université de Leiden (14). Il est composé d'une équipe d'une vingtaine personnes en charge de sourcer, évaluer et financer les projets de la région. Il a des partenariats privilégiés avec les investisseurs ou industriels à travers l'Europe mais aussi aux USA et en Asie.

Cet office de transfert de technologie est déjà à l'origine de plusieurs succès médicaux et commerciaux comme :

- ISA Pharmaceuticals, entreprise spécialisée dans l'immunothérapie pour lutter contre le cancer et les infections virales persistantes (\$10,6M levés en 2013 et \$25,7M depuis 2014) (15).
- Pluriomics, société développant une nouvelle technologie de production en thérapie cellulaire (plus de €6,5M levés depuis 2014) (16).
- Prosensa, société exploitant la technologie du saut d'exon (*exon skipping*) dans la Dystrophie musculaire de Duchenne et rachetée par Biomarin pour \$840M en 2014 (17).

2.1.2 Imperial Innovations

Imperial Innovations est l'office de transfert de technologie d'Imperial College London et du National Health Service (NHS) Trusts de Londres. Imperial Innovations est l'office de transfert de technologie le plus reconnu du Royaume-Uni (18). Il est listé sur le *London Stock Exchange* depuis 2006 ce qui lui a permis de lever plus de 415 millions d'euros (19).

Il est déjà à l'origine de plusieurs startups comme :

- NightstarX, société de thérapie génique spécialisée en ophtalmologie (capitalisation boursière de \$387M au 04/04/2018) (20).
- The Cell and Gene Therapy Catapult, plateforme de production en thérapie génique et cellulaire (21).
- Circassia Pharmaceuticals, société développant une série de thérapie dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (capitalisation boursière de £294M au 04/04/2018) (22).

2.1.3 Vlaams Instituut voor Biotechnologie

Le Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB) est basé en Belgique. L'objectif principal du VIB est de renforcer l'excellence de la recherche flamande en Science de la Vie et de la transformer en réussite économique (23). Il regroupe l'Université de Gand, Louvain, Bruxelles et d'autres universités flamandes.

Plusieurs sociétés prestigieuses ont émergé du VIB :

- Ablynx, biotech dédiée au développement de « *nanobodies* » (fragments d'anticorps) acquis par Sanofi le 29 janvier 2018 pour €3.9Bn (24).
- DevGen, société dans l'agrotech racheté par Syngenta pour \$522M en 2013 (25).
- ActoGenix, société développant de nouveaux traitements biologiques oraux dans différentes indications et acquise par Intrexon pour \$60M en 2015 (26).

2.1.4 Karolinska Development

Karolinska Development (KD), créée en 2003 est l'office de transfert de technologie de l'Institut Karolinska et d'autres universités en Suède. KD est exclusivement dédié à la santé (27). Sa stratégie est réellement de créer de la valeur en développant des innovations issues des universités partenaires et de les transformer en produits pouvant être licenciés ou vendus avec de forts profits.

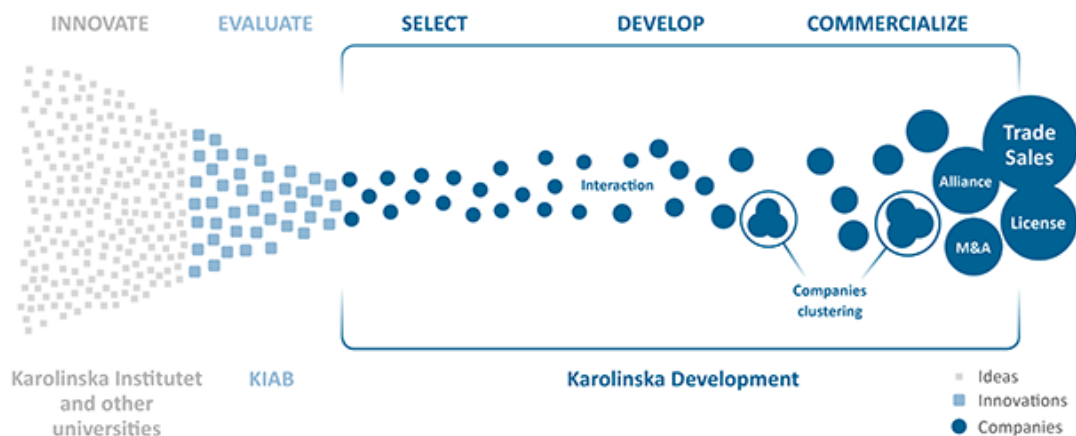


Figure 2 : Stratégie de développement de Karolinska Development

Source : www.karolinskadevelopment.com

Elle a été introduite en 2011 sur le marché suédois (NASDAQ OMX Stockholm) (28) pour continuer à développer son portefeuille de produits composé lors de l'introduction de 12 projets en phase clinique (dont 6 en phase 2) ainsi que plus de 20 futures nouvelles classes thérapeutiques (*first in class*). L'introduction en bourse d'un office de transfert de technologie est rare mais il s'agit d'une possibilité pour continuer à financer, sourcer les projets et maintenir un département de *business development* opérationnel (licence et création de société). Jusqu'à 2013, KD avait investi dans plus d'une trentaine de projets et les a conduits pour une grande partie en phase clinique.

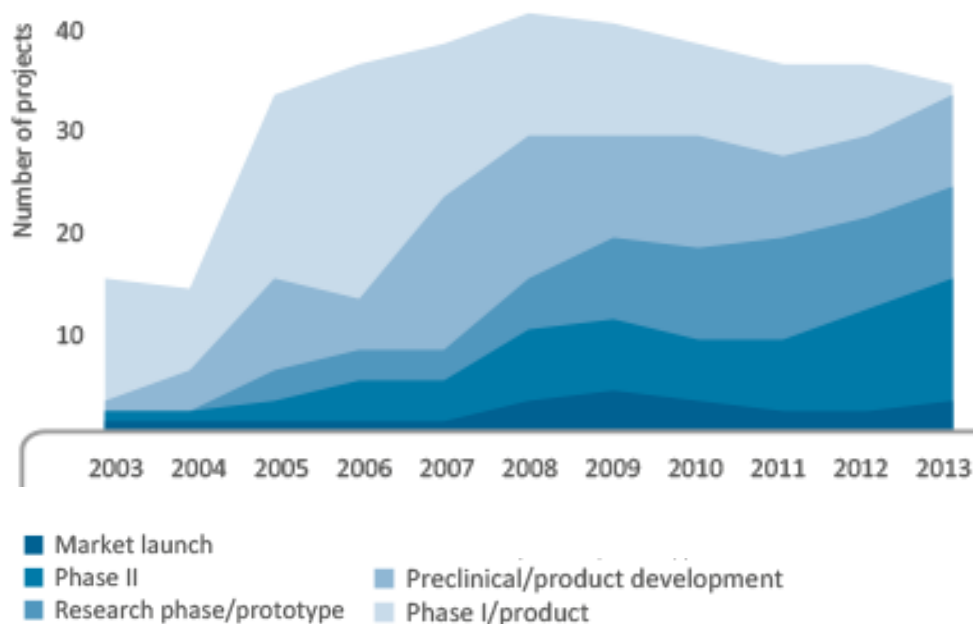


Figure 3 : nombre de projets conduits en phase clinique par KD

Source: www.karolinskadevelopment.com

2.1.5 Helmholtz Technology Transfer

Helmholtz Technology Transfer (HTT) est l'office de transfert de technologie du Helmholtz Association (29). Il est divisé en six aires de recherche dont le secteur « Science de la Vie ». Ce secteur est lui-même composé de huit centres de recherche comme le German Center for Neurodegenerative Diseases, le German Cancer Research Center, le Helmholtz Center for Infection Research.

Il est à l'origine de plus de :

- 150 créations de sociétés depuis 2015.
- Plus de 1400 licences avec l'industrie.
- Plus de 2000 contrats de collaboration avec l'industrie.
- 12,500 brevets déposés.

Notons comme succès venant du Helmholtz Technology Transfer le :

- Gardasil[®], vaccin contre les papillomavirus humains.
- Removab[®], traitement intrapéritonéal de l'ascite maligne : anticorps monoclonal
- Akita[®], nouveau système d'inhalation pour pathologies pulmonaires comme la mucoviscidose : dispositif médical.
- Ixempra[®], inhibiteur de microtubule indiqué dans le cancer du sein : petite molécule.

En plus des structures de licence (Innovations Funds, Helmholtz Validation Fund), de création de sociétés (Helmholtz Enterprise), le Helmholtz Technology Transfer a aussi via le Helmholtz Innovation Labs des contrats de collaboration ou de recherche avec des industriels ou académiques.

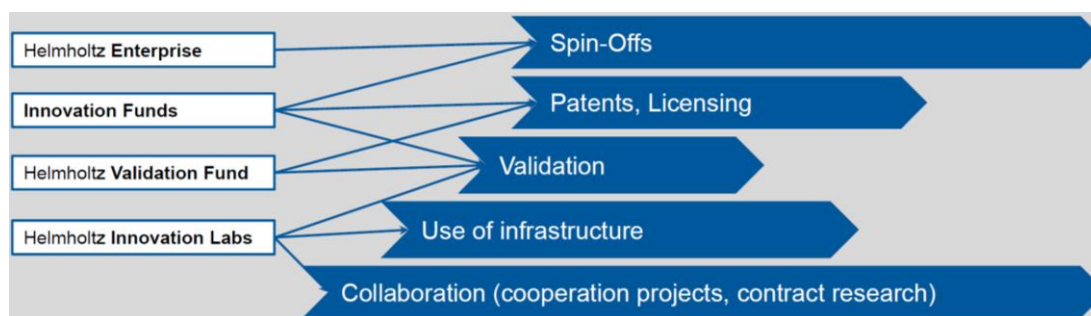


Figure 4 : présentation des différentes structures issues du Helmholtz Technology Transfer

Source : https://www.helmholtz.de/en/transfer/technology_transfer

2.1.6 Autres offices de transfert de technologie en Union Européenne

D'autres *Tech Transfer Offices* notables dans le domaine des Sciences de la Vie en Union Européenne peuvent être cités comme :

Nom	Etablissement en collaboration	Lieu
Technologietransfer Charité	Hôpital Charité	Berlin
Ascenion	Plusieurs centres de recherche, universités, fondations	Allemagne
	Vall d'Hebron Research Institute	Barcelona
EPFS Innovation Park	École Polytechnique Fédérale de Lausanne	Lausanne
ETH transfer	École Polytechnique Fédérale de Zurich	Zurich
Office of Biotechnology Transfer - Ospedale San Raffaele	Ospedale San Raffaele	Milan
CRTD Technology Transfer Office	Centre de médecine régénérative	Dresde
	Center for Applied Medical Research	Pamplone
EMBL Enterprise Management Technology Transfer	European Molecular Biology Laboratory	Heidelberg
Erasmus MC TTO	Erasmus Medical Center	Rotterdam

Tableau 1 : *Tech Transfer Offices* en Union Européenne

2.2 En France

2.2.1 Inserm Transfert

Inserm Transfert (IT) est la filiale de l'Inserm dédiée à la valorisation des découvertes biomédicales issues de ses laboratoires. Créé en 2000, IT détecte et valorise les inventions à fort potentiel et le savoir-faire de l'Inserm à travers des licences industrielles ou par la création de sociétés. IT réalise la maturation et la preuve de concept, la gestion de la propriété intellectuelle ainsi que des projets, l'identification de partenaires industriels ou encore la sensibilisation des chercheurs (30).

Inserm Transfert est à l'origine de plusieurs produits commercialisés comme :

- Le Tiorfan® pour la diarrhée aigüe.
- Le Catena® dans l'ataxie de Friedreich.
- Des tests de diagnostic génétique dans l'amyotrophie spinale ou le papillomavirus.

Mais aussi à l'origine de plusieurs sociétés :

- Enyo Pharma, société développant des traitements contre les virus les plus importants comme celui des gripes sévères et saisonnières et le celui de l'hépatite B chronique.
- Eyevensys, société développant des traitements permettant l'expression de protéines *in situ* en ophtalmologie.
- Innate Pharma, société en phase clinique développant des anticorps thérapeutiques qui exploitent le système immunitaire inné en oncologie.
- Inotrem, société développant de nouveaux traitements dans les maladies inflammatoires.

2.2.2 Institut Pasteur

L'Institut Pasteur possède son propre département de valorisation nommé la Direction des Applications de la Recherche et des Relations Industrielles (DARRI) chargé de transformer les technologies et innovations en produits commercialisables (diagnostic et thérapeutique) (31). Il peut aussi investir dans des fonds d'investissement (32). La DARRI travaille en collaboration avec le Centre d'Innovation en Recherche Technologique, le hub technologique de l'Institut Pasteur.

2.2.3 Instituts Hospitalo-Universitaires

Les Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) sont des établissements de formation et de recherche médicale, créés à la suite des Investissements d'Avenir (appelé aussi « projet du grand emprunt », d'un montant total de €57 milliards (33). Cette initiative

avait pour but de soutenir la recherche et les structures de soutien à l'innovation comme les IHU, les SATT ou le projet de *cluster* technologique de Paris-Saclay).

Les IHU sont accoués à des universités et des laboratoires publics ou privés. Le but est de créer des pôles d'excellence en recherche biomédicale et de valoriser cette dernière (34). Aujourd'hui, 8 IHU sont fonctionnels, notons l'Institut Imagine coordonné par le Professeur Alain Fischer regroupant l'Université Paris Descartes, l'APHP et l'Hôpital Necker. L'institut a été créée en 2007 autour et dans le campus de l'Hôpital Necker-Enfants Malades. Il est composé de 26 laboratoires de recherche dédiés aux maladies génétiques.

Projets	Établissements coordinateur
IMAGINE : Institut Hospitalo-Universitaire Imagine	Université Paris Descartes
	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
	Hôpital Necker
MIX-SuRg : Institut de Chirurgie Mini Invasive Guidée par l'Image	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
	Université de Strasbourg
POLMIT : Institut Hospitalo-Universitaire en Maladies Infectieuses	Université d'Aix-Marseille
	Assistance publique - Hôpitaux de Marseille
ICAN : Institut de Cardio-Métabolisme et Nutrition	Université Pierre-et-Marie-Curie
	Hôpital de la Salpêtrière
IHU-A-ICM : Institut de Neurosciences Translationnelles de Paris	Université Pierre-et-Marie-Curie
	Hôpital de la Salpêtrière
	Associé à l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière
LIRYC : L'Institut de Rythmologie et Modélisation Cardiaque	Université de Bordeaux II
CAPTOR: Cancer Pharmacology of Toulouse and Region	Université Paul-Sabatier
PACRI: Paris Alliance of Cancer Research Institutions	Sorbonne Paris Cité

Tableau 2 : Instituts Hospitalo-Universitaires en France

2.2.4 Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies

Les Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies (SATT) sont financées grâce à un appel à projets datant de 2010 à l'initiative des Investissements d'Avenir

via l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) (12). Elles répondent à un triple besoin (35) :

- 1) La mutualisation de différents opérateurs de valorisation pour simplifier le paysage du transfert de technologie trop diversifié. En effet, en France, les structures de valorisation sont plus petites que la moyenne européenne. La structure des SATT permettent d'atteindre cette taille critique. Elles facilitent aussi un accès à la recherche publique. Les 14 SATT représentent aujourd'hui 187 établissements de recherche publique (36).

- 2) L'accélération du transfert de technologie en France qui est bien inférieur à certains pays européens. En effet, les SATT représentent un point d'accès unique pour les entreprises à la recherche de technologies et innovation à travers toute la France. Nous pouvons citer comme exemple :
 - Carcidiag, société basée dans la Creuse qui exploite une licence de l'Université de Limoges portée par la SATT Grand Centre (37).
 - Minvasys, société basée à Gennevilliers et disposant d'une licence exclusive sur une technologie de dispositif médical pour l'hépatectomie majeure, portée par le SATT Sud-Est et dont le brevet est codétenu par Aix-Marseille Université, l'Inserm et l'AP-HM (37).

- 3) Le financement de la « vallée de la mort », c'est-à-dire la phase entre la recherche fondamentale issue du laboratoire et les résultats suffisamment matures et clés (effet-dose, efficacité sur un modèle animal pertinent, résultat d'efficacité versus traitement de référence, système de production validé à grande échelle...) pour attirer des investisseurs. Ces SATT viennent conforter et « dérisquer » des actifs afin de mieux répondre aux besoins des investisseurs.

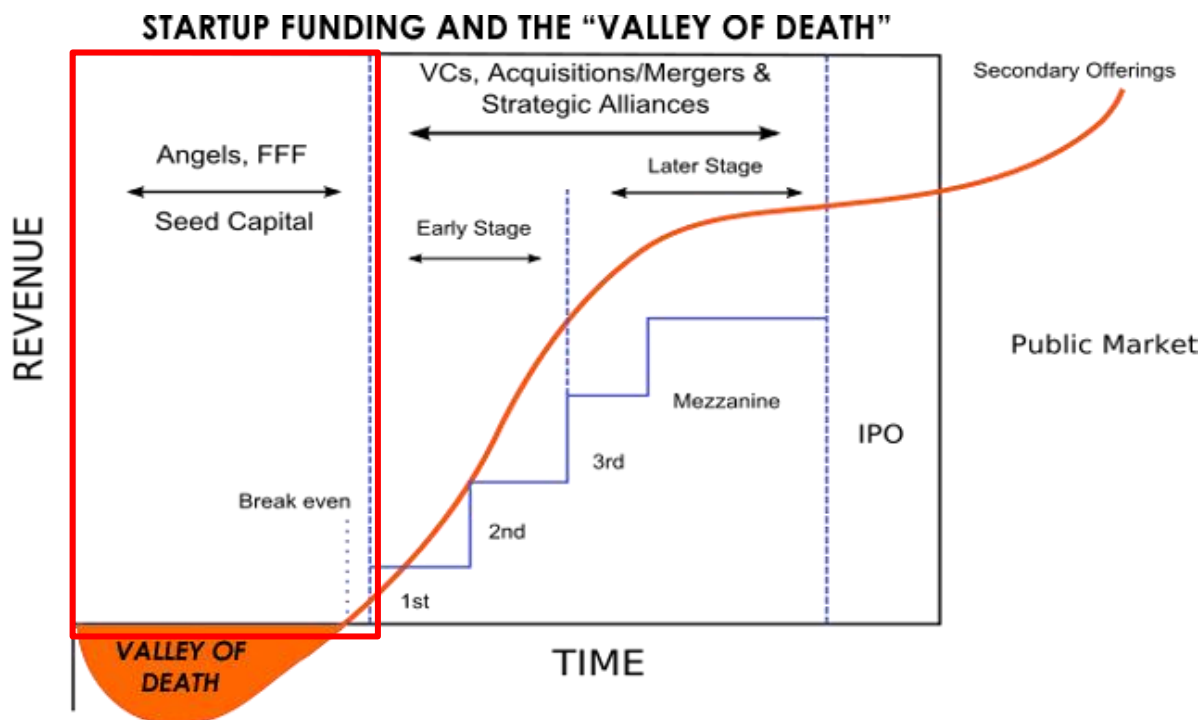


Figure 5 : Startups, financement et vallée de la mort « valley of death »

Source : aptonova.wordpress.com 1

L'action des SATT porte également sur la recherche d'une expertise scientifique complémentaire. Ces expertises peuvent se trouver dans des sociétés spécialisées et c'est vers elles que les SATT peuvent se tourner pour développer des projets en continuant à les financer tout en profitant du savoir-faire de ces sociétés.

Grâce à cette stratégie, plusieurs partenariats ont été créés (37) :

- Pulsalys collabore avec iDD Biotech

En mars 2017, IDD Biotech et Pulsalys signent un accord de licence mondiale exclusif pour accélérer le développement d'un projet d'anticorps breveté ciblant CK8. Cet anticorps développé par l'équipe Domaines Nucléaires et Pathologies du Centre de Recherches en Cancérologie de Lyon a été identifié par Pulsalys qui a alors préfinancé le programme, avant de le licencier à IDD Biotech, société spécialisée dans le développement d'anticorps, qui poursuivra et accélérera le développement clinique.

- La SATT Paris Saclay collabore avec VitaDX

En avril 2017, VitaDX, société utilisant l'intelligence artificielle pour détecter le cancer de la vessie et la SATT Paris-Saclay signent un contrat de licence, fruit d'une

collaboration depuis plusieurs mois sur le projet afin de poursuivre le développement d'une solution logicielle d'intelligence artificielle d'aide au diagnostic pour la détection précoce du cancer de la vessie. Une collaboration qui sera suivie en juin 2017 d'une levée de fonds de €1,6M par Go Capital et Auriga Partners.

- La SATT Grand Centre collabore avec Carcidiag Biotech

En mai 2017, Carcidiag biotechnologies signe avec la SATT Grand Centre un accord de licence exclusive pour l'exploitation d'une technologie de diagnostic précoce des cellules cancéreuses, issue de l'Université de Limoges. L'investissement de la SATT a permis d'assurer le dépôt des brevets ainsi que de confirmer l'efficacité du kit de diagnostic par une étude clinique.

- La SATT Nord collabore avec H-Immune Therapeutics

En mars 2017, la SATT Nord et H-Immune, biotech dédiée au développement d'immunothérapies novatrices dans la prise en charge de différents cancers, signent un accord de licence exclusif concernant le développement et la commercialisation de nouveaux anticorps bloquant la galectine-9 en oncologie après un travail de maturation et de dépôt de brevet sur les cibles.

- Toulouse Tech Transfer collabore avec Aviitam

L'historique de ce projet porté par Toulouse Tech Transfer et basé sur l'expertise de l'équipe du Professeur Tauber est de proposer un parcours de soin pour les enfants en situation d'obésité sévère et complexe. Le programme de maturation porte sur le développement d'un logiciel de prise en charge de l'obésité pédiatrique, à destination des médecins, des patients et des familles des patients. Le projet transféré à Aviitam en mars 2017 continuera à être soutenu financièrement par Toulouse Tech Transfer.

Il existe aujourd'hui 14 SATT réparties à travers le territoire (Annexe 1). Même si le but est le même, les stratégies pour l'atteindre peuvent être différentes. Par exemple, la SATT Paris-Saclay ne peut pas faire de *sourcing* de projet directement dans les instituts ou dans les centres de recherche. Les scientifiques vont directement voir les équipes de la SATT afin de présenter leur projet. Il n'y a donc pas de travail de sensibilisation ni de suivi d'équipe de recherche pendant plusieurs années comme cela

peut être le cas à la SATT Conectus qui a suivi l'équipe de Jocelyn Laporte à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire avant de créer la société Dynacure. Les SATT aujourd'hui regroupent plus de 500 professionnels qui ont détecté et analysé plus de 7700 projets et déposé plus de 1700 brevets prioritaires. Elles sont aussi à l'origine de plus de 500 licences d'exploitation avec des industriels et la création de plus de 170 startups.

2.2.5 Centres Régionaux d'Innovation et de Transfert de Technologie

Les Centres Régionaux d'Innovation et de Transfert de Technologie (CRITT) sont adossés à des laboratoires de recherche dans un domaine particulier afin d'apporter innovations et technologies aux entreprises de la région (38). On retrouve environ 200 CRITT en France. Notons par exemple le ID2Santé anciennement le CRITT Santé Bretagne (39). Il accompagne les entreprises locales ainsi que les laboratoires de recherche dans leurs projets d'innovation principalement via des appels à projets entre laboratoires et entreprises.

2.2.6 CNRS Innovation

CNRS Innovation est une filiale du CNRS à 70% et de BPI France à 30%. Il a pour mission le transfert de technologie du CNRS vers l'industrie (40). Ses actions sont principalement la cession de licence, le dépôt et la gestion du portefeuille de brevets, la recherche de partenaires industriels. Aujourd'hui CNRS Innovation gère environ 2200 familles de brevets, négocie plus de 80 contrats d'exploitation par an et a suivi plus de 1300 contrats d'exploitation.

2.2.7 Autres

Notons aussi :

- Le département *Tech Transfer* de l'Institut Curie.
- Le département *Tech Transfer* du Centre Leon Berard à Lyon.

- L'Office du Transfert de Technologie & des Partenariats Industriels de l'AP-HP.

3 Des modèles économiques différents

3.1 Stratégie *Pull*

La stratégie dite « *Pull* » consiste à sélectionner quelques projets après un travail d'analyse scientifique, financière, juridique (*due diligence*) et à les maturer jusqu'à un point d'inflexion économique majeur. C'est le cas de certains *tech transfer offices* comme les SATT qui mettent beaucoup d'efforts financiers et humains dans les projets, mais aussi d'autres *tech transfer offices* comme Karolinska Development, Imperial Innovation ou le VIB.

Un plan de maturation est écrit avec :

- La définition de *milestone* créateur de valeur.
- Une approche humaine forte par la création d'une équipe dédiée au projet.
- Une expertise externe (expertise en production, affaire réglementaire, design clinique) venant challenger le projet.

Ceci dans le but de créer de nouvelles sociétés avec un projet « dérisqué » et une valorisation nettement supérieure après le programme de maturation (efficacité démontrée sur un modèle animal pertinent, étude de toxicité chronique préclinique...).

Le modèle économique (*business model*) des offices de transfert de technologie peut prendre trois formes :

- Prise de participation au capital de la société (*equity*).
- Paiement lors de la réalisation de point créateur de valeur (*milestone*).
- Paiement de redevance (*royalties*) basées sur le succès des ventes commerciales du produit.

Ces conditions sont mises par écrit grâce à un accord de licence entre la société et l'office de transfert de technologie.

Value of the invention/ Chance of commercialisation

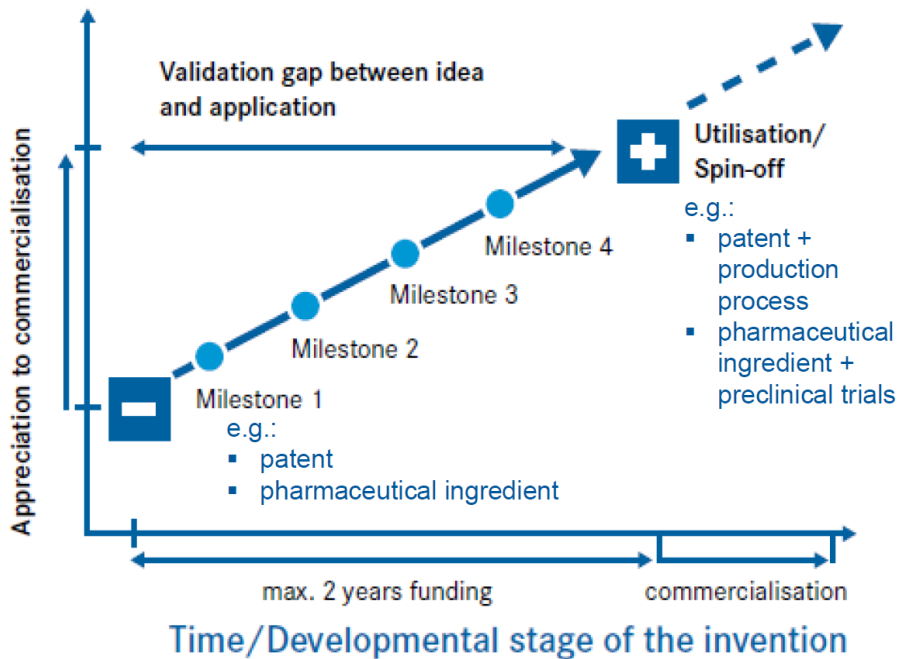


Figure 6 : Exemple d'une stratégie Push avec définition de milestone au Helmholtz Validation Fund

Source : https://www.helmholtz.de/en/transfer/technology_transfer

3.2 Stratégie Push

La stratégie « Push » se caractérise par la volonté et la proactivité de l'office de transfert de technologie à transférer l'innovation via un accord de licence avec un industriel. Ce type de stratégie est différent et s'apparente davantage à du management de la propriété intellectuelle des actifs issus des universités, instituts et centres de recherche sous mandat de l'office de transfert de technologie.

L'office de transfert de technologie va sélectionner et gérer au fur et à mesure la propriété intellectuelle pour la licencier à des industriels en contrepartie de *upfront payments*, *royalties*, *milestone payments* ou autres retours financiers envisageables.

3.3 Termes financiers

- Les *upfront payments* négociés par l'office de transfert de technologie sont justifiés par différents paramètres comme (41) :
 - Le remboursement des frais de propriété intellectuelle (brevets UE, US, Japon...passés et en cours).
 - Le remboursement des coûts liés à la maturation de la technologie (matériels, emplois à équivalent temps plein...).
 - Le coût du transfert de la technologie vers l'industriel (peut être calculé en connaissant les comparables ou sur des retours financiers potentiels futurs).
- Les *milestone payments* accordés en fonction des étapes du projet réalisées (essais pré-cliniques, différentes phases cliniques...).
- Les *royalties* sont calculées comme un pourcentage des :
 - Profits :
 - Excédent brut d'exploitation ou *Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation, and Amortization*.
 - Résultat d'exploitation ou *Earnings Before Interest and Taxes*.
 - Autres profits possibles.
 - Ventes nettes (*net sales*) générées par la technologie brevetée.

Généralement ce sont sur les ventes nettes que sont calculées les redevances pour des raisons principalement de constance. En effet, il existe moins de variabilité sur le calcul des ventes que sur celui des *EBITDA*, ce dernier prenant en compte par exemple les amortissements (42).

Tous ces montants (*upfront payments*, *milestone payments*, *royalties*) sont le fruit d'échanges entre les parties (vendeur et acheteur). Ces dernières vont alors commencer des négociations afin de trouver un accord financier appelé « *pricing zone* ». Ci-dessous, Si un vendeur veut vendre à partir de 15 et si un acheteur veut acheter jusqu'à 10, alors la *pricing zone* sera entre 10 et 15.

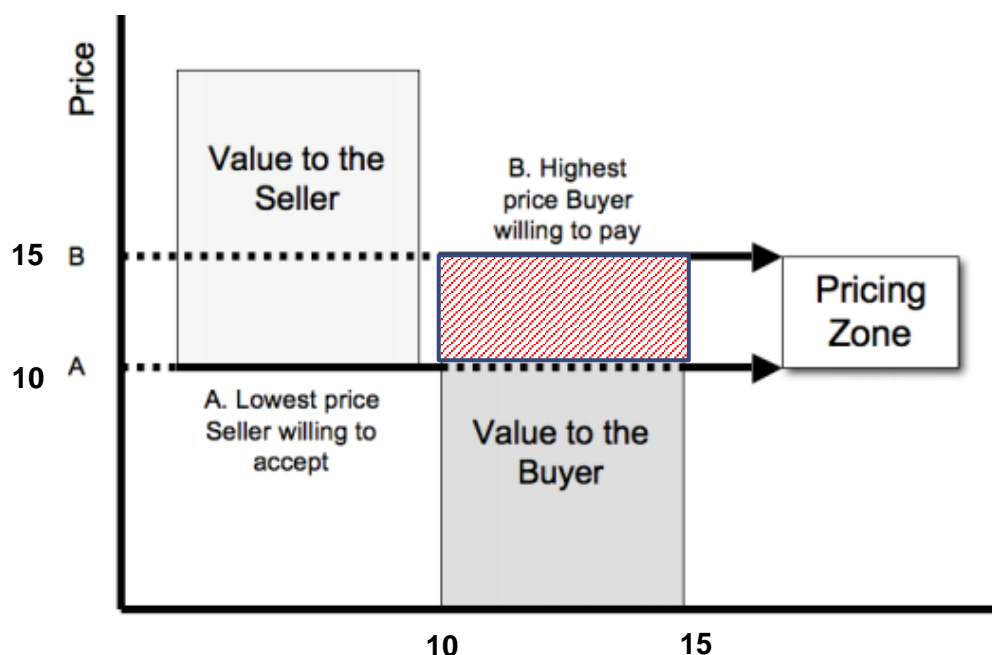


Figure 7 : Définition de la pricing zone

Même si les détails financiers des transactions restent souvent confidentiels, quelques généralités peuvent être évoqués. Ces montants sont à analyser avec précaution car chaque projet est unique mais certains paramètres sont systématiquement pris en compte comme :

- Le montant initial investi par l'office de transfert de technologie.
- Le type de technologie transféré (dispositif médical, biologique, diagnostic).
- La stratégie de l'office de transfert de technologie (licence ou prise de capital).

Paiement à la signature (<i>upfront payments</i>)	Entre 0 et 100,000 euros pour le remboursement des frais de brevets
Paiement en jalons (<i>milestone payments</i>)	Des versements de l'ordre de plusieurs centaines de milliers d'euros pour chaque étape clés du projet (essais pré-cliniques, entrée en phase I, II, III)
Sous-licences	Au niveau de la phase I : environ 30% Au niveau de la phase II : environ 20% Au niveau de la phase III : environ 10% 5% au-delà
Redevances	Entre 1 à 6 %

Tableau 3 : montants basés sur des comparables de contrats de licence

D'après le registre de données du Tech Transfer Central (43), plusieurs exemples de contrats de licence entre des universités et des industriels valident ces chiffres :

Donneur de licence	Licencié	Redevance au donneur de licence	Redevance au donneur de licence si le produit est sous-licencié	Autres paiements
University of Texas	Bridgetech	5%	30%	License Fee, Milestone Payments
University of Tufts	Illumina	4%	15-20%	License Fee, Milestone Payments
University of Pennsylvania	Acuity Pharmaceuticals	6%	8%	License Fee, Milestone Payments, Equity Transfer with Protection Against Dilution
California institute of technology	Detection technologies	2-4%	35%	License Fee, Milestone Payments
University of Arkansas	Imarx therapeutics	2-4%	35%	License Fee, Milestone Payments

Tableau 4 : Contrats de licences entre des universités et des industriels d'après le Tech Transfer Central

4 De nombreuses problématiques mettent un frein à la création de startups

4.1 Une gestion de la propriété intellectuelle différente selon les pays

- Italie et Suède : 100% des profits reviennent aux chercheurs. Les institutions n'ont donc pas un rôle prépondérant car rien ne leur sera rétribué. Les chercheurs ont à leur charge le dépôt des brevets, la création des sociétés et la recherche de financements. Le modèle de l'office de transfert de technologie en Italie comme à San Raffaele, l'Université de Turin ou en Suède à Karolinska Development ou encore à Uppsala Innovation Centre (44) est beaucoup plus tourné vers une stratégie « Pull ». En effet, les *Tech Transfer Offices* vont aller chercher les projets et négocier avec les chercheurs afin de gérer leurs propriétés intellectuelles ou s'occuper de la création d'une startup. Ces instituts vont par la suite négocier avec les chercheurs la répartition des profits.

- France : partage de la propriété intellectuelle entre les institutions et les chercheurs. Par exemple :
 - Le CNRS reverse 50% des revenus aux chercheurs, 25% au laboratoire d'origine et 25% au CNRS si les redevances sont inférieures à 300,000 euros par an. Si elles sont supérieures à 300,000 euros, 25% vont aux chercheurs, 25% au laboratoire et 50% au CNRS (45).
 - L'INSERM attribue 50% des redevances aux chercheurs après déduction des frais de brevets si le montant est inférieur à 60,000 euros annuels. Si le montant est supérieur à 60,000 euros, alors ce taux sera fixé à 25% (46).
- Allemagne : le cas de l'Allemagne est différent car une grosse partie de la recherche allemande est financée grâce à des fonds privés ou grâce à des fondations (Leibniz Association, Helmholtz Association...). Presque l'intégralité des profits reviennent aux institutions (entre 99.5% et 99.8%) qui réinvestiront la totalité des sommes dans la recherche. Les chercheurs sont donc moins impliqués dans la suite du projet de valorisation (47). Or, dans un programme de maturation, l'implication de l'équipe scientifique est fondamentale (accès aux tissus humains, modèle animaux uniques générés par l'équipe, connaissance de la cible...). Ne pas avoir d'intéressement pour les chercheurs est un frein à la valorisation de leur découverte.

4.2 Le besoin d'une plus grande proximité des structures de valorisation avec des fonds d'investissements

Beaucoup d'instituts et d'offices de transfert de technologie n'ont pas de contact régulier avec les investisseurs. Cela implique un manque de financement évident pour les sociétés après le programme de maturation mais aussi un manque de retour d'expérience des investisseurs potentiels. En effet, ces derniers auraient pu orienter le projet vers un programme de maturation faisant sens avec des manipulations clés, pour valider un investissement de leur part comme observer une dose/réponse, valider un mécanisme d'action, ou tester un contrôle négatif.

Le modèle évolue et certaines SATT intègrent dans leur comité de sélection et de financement de projets des investisseurs. Notons la SATT Paris Saclay qui travaille

avec des acteurs du capital risque. Cela permet de créer un lien entre la fin du programme de maturation et un investissement en Series A. Par exemple, la startup Peptimymesis issue de la SATT Conectus a levé plus d'un million d'euros, 3 mois seulement après sa création, ainsi qu'un premier accord avec IPSEN (48).

4.3 Le temps d'incubation au sein des organismes de recherche publics ou privés

La durée d'un programme de maturation en thérapeutique peut s'étendre sur plusieurs années (exemple d'un programme de *drug discovery*). Cela a un coût et certaines structures ne peuvent pas les supporter. Il faut compter plusieurs centaines de milliers d'euros pour commencer un programme de *drug discovery* incluant la génération des premières séries de *hits*, voir *leads* puis des millions d'euros supplémentaires pour les essais *ex vivo*, *in vivo*, les premiers essais de toxicologie aiguë et la production GMP (49).

Il est donc primordial d'aller au bout des programmes de maturation à la fois pour aboutir à des projets « dérisqués » et prêts pour des investisseurs. Sinon, dans le cas contraire, les projets restent au point mort, en attente de manipulations clés.

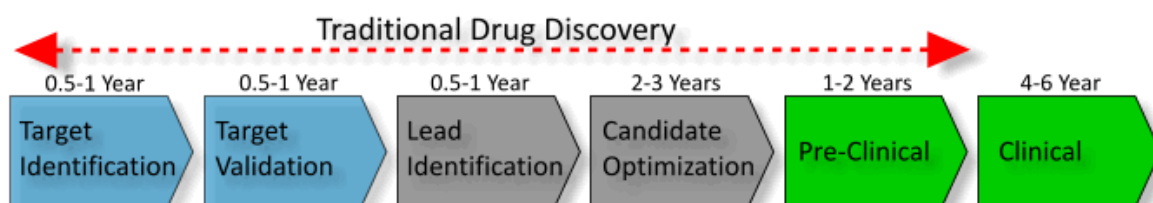


Figure 8: Drug discovery program

Source: allfordrugs.com/drug-discovery

Environ 6 à 7 ans sont nécessaires pour démarrer un essai clinique à partir de l'identification d'une cible. C'est donc une étape coûteuse mais aussi longue qu'il faut supporter logistiquement, administrativement et financièrement.

4.4 Une problématique de management

Une problématique subsiste également dans le fait que ni les institutions publiques ni l'écosystème dans lequel les chercheurs évoluent n'ont développé une culture entrepreneuriale. Dès lors qu'un chercheur a l'ambition de valoriser sa recherche par la création d'une société, il est rapidement confronté à des contraintes juridiques, financières et managériale qu'il ne maîtrise pas.

Le métier de PDG (*CEO*) ou *project manager* est différent de celui du chercheur et ne s'improvise pas. Il existe donc une répartition des rôles entre les scientifiques dédiés à la maturation de leur technologie et le management dédié au développement de la société.

Aussi, de nombreux projets sont nés sans analyse du positionnement clinique, de la politique de définition du prix (*pricing*) ou encore de la protection intellectuelle. Après le programme de maturation, les risques liés au développement étaient trop élevés et l'argent investi jamais remboursé. Il est donc important de bien réaliser son *business plan* avant de se lancer dans une aventure entrepreneuriale.

On notera une prise de conscience des institutions et une volonté des acteurs de mieux former les chercheurs au métier d'entrepreneur via des programmes comme onco-entrepreneurs (50) lancé en 2014 par Cancer Campus (*biocluster* dédié à la lutte contre le cancer) et Creative Valley (réseau d'incubateurs de startups accueillant les entrepreneurs, soutenant l'innovation et la création d'entreprise). Ce programme vise à accompagner les entrepreneurs à travers toutes les phases de la création d'entreprise (protection de la propriété intellectuelle, design des études clinique, protection des données patients, accès au financement) jusqu'aux premières levées de fonds.

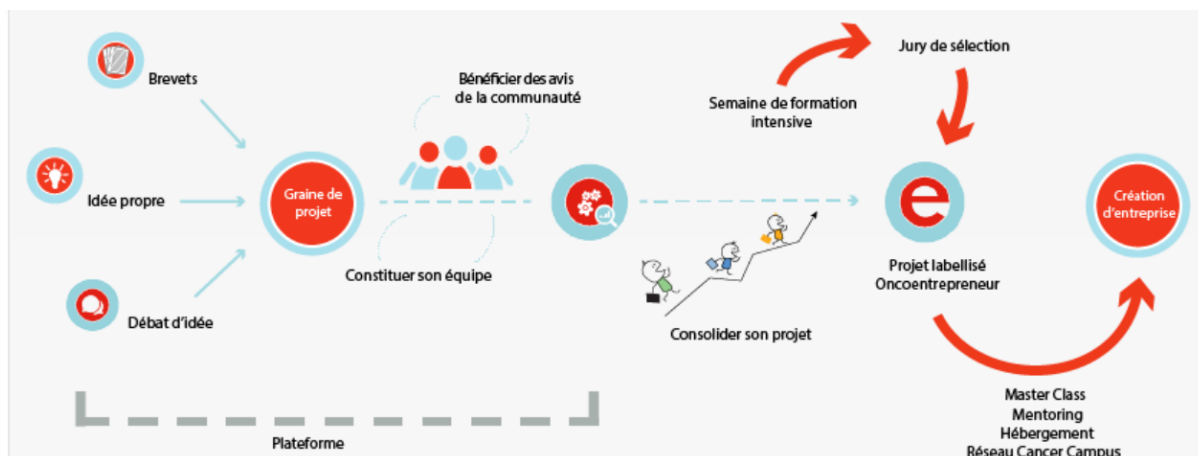


Figure 9 : Programme onco-entrepreneurs par Cancer Campus et Creative Valley

Source : Cancer Campus

Notons aussi l'évènement France Tech Transfer Invest (51) organisé par BPI (Banque Publique d'Investissement) France, les SATT, *Tech Tour* et Euroquity (Service en ligne gratuit permettant de rencontrer des futurs investisseurs) qui a fêté sa première édition en janvier 2017. Cet évènement a permis aux chercheurs d'être coaché pendant deux jours puis de présenter leurs projets devant 35 fonds d'investissement internationaux. En 2016, l'Institut Imagine, l'École polytechnique, HEC Paris, et l'Université Paris Descartes ont lancé le Master M2/MSc Bioentrepreneurs pour former une nouvelle génération de bioentrepreneurs.

4.5 Une envie de rentabilité financière à court terme

Il existe des niveaux de valorisation divergents entre la volonté de revenus à court terme par la licence et la création de valeur long-terme via la création de société.

Les *tech transfer offices* ont souvent tendance à privilégier le retour financier à court-terme en négociant un accord de licence (52). Or, c'est bien par la création de société que la création de valeur est potentiellement la plus forte. A titre d'exemple, 5% de détention au capital d'une société représente potentiellement \$25M à la revente de cette dernière à un prix de \$500M. La figure ci-dessous montre que tous les montants de transaction des produits en maladies rares sont supérieurs à \$500M. Il est évident que détenir des parts d'une société au moment d'une acquisition est plus avantageux

financièrement (bien que cela soit également plus risqué) que de licencier la technologie ou le produit à des stades plus précoces.

Acheteur	Date	Indications	Produit	Projection de pic de vente (\$)	Montant (\$)
Horizon Pharma	Octobre 2016	Cystinose néphropatique	Cysteamine	300 M	800 M
Horizon Pharma	Decembre 2015	Goutte chronique chez des patients adultes réfractaires	Acide urique pégylé	250 M	510 M
Horizon Pharma	Mars 2015	Désordre du cycle de l'urée	Ravicti et Buphenyl		1,100 Bn
Biomarin	Novembre 2014	Dystrophie musculaire de Duchenne	technologie exon-skipping	500 M	840 M (680 M <i>upfront</i>)
Horizon Pharma	Mars 2014	Réduction de la fréquence des la sévérité des infections sévères associées à la granulomatose chronique	Inferferon gamma-1b	500 M à 1,1 Bn pour l'Ataxie de Friedreich	601 M

Tableau 5: M&A récentes dans des indications orphelines

Source : checkorphan

Dans des indications avec une épidémiologie plus large (Annexe 2) les montants à la sortie (généralement après un *proof-of-concept* clinique sont également conséquents et justifient des parts dans le capital d'une société plutôt que du *licensing* à court terme.

Les phases *early stage* sont celles qui sont certes les plus risquées financièrement mais aussi celles qui créent le plus de valeur et de retour financier. Le tableau ci-dessous nous rappelle que des points de création de valeur dans la biotech existe. Ce sont par exemple des preuves de concept animal en préclinique ou des preuves d'efficacité en phase 2. Il est donc important que l'office de transfert de technologie supporte ce risque et prenne pleinement part à l'aventure entrepreneuriale autour de la création de société.

Phase de développement	Nombre de composés	Durée (années)	Coût (millions €)	Valeur du composé (millions €)
Recherche	5000	5	10	
POC Préclinique	5	1	0.5	0.1
Toxicologie	1	1	1	
Phase clinique 1	1	1	5	50
Phase clinique 2A	1	2	1	
Phase clinique 2B	1	2	10	
Phase clinique 3	1	3	250	
Enregistrement	1	1	0.5	1000
Marketing	1	8	?	

Tableau 6 : valeur des composés en fonction du stade de développement

Source : <https://chardonpharma.com/our-approach/>

Détenir des parts au capital de la société amène des contraintes juridiques et administratives plus importantes que le *licensing*. Cela demande aussi un effort considérable dans la production de documentation détaillée et de contractualisation (simulations de sortie, pacte d'actionnaire, table de capitalisation détaillée).

4.6 La multiplication des acteurs pour un même projet

Il existe pour chaque projet de nombreux interlocuteurs, ce qui, dans certains cas, peut ralentir voire empêcher l'avancée de ce dernier. Chacun revendiquant une partie de la propriété intellectuelle, il est, sans consensus, impossible de créer une stratégie commune afin de négocier avec le partenaire financier ou industriel.

Une constatation directe est l'abandon de projets prometteurs car il n'y a pas de terrain d'entente sur le partage de la propriété intellectuelle. On peut en effet s'y perdre rapidement lorsqu'un industriel ou un investisseur doit négocier en parallèle avec plusieurs structures de valorisation. Ce dernier s'orientera vers des projets structurellement plus simples.

5 Etat des lieux

Il existe pourtant des modèles de réussites en Union Européenne comme le VIB en Belgique ou Imperial College aux UK.

Une raison de ces succès réside dans l'organisation même de ces structures. Lorsque les projets sont identifiés, les départements « Création de Société » et celui de « *Licensing* » sont en compétition pour le projet.

Helmholtz Technology Transfer en est aussi un parfait exemple. Au sein du Helmholtz Tech Transfer se trouve le Helmholtz Enterprise, organisme qui crée des sociétés issues de l'institut (jusqu'à 2 millions investi sur 2 ans par projet) et l'Innovation Funds qui licencie les projets. Cette différence structurelle par rapport à la France est un véritable sujet car la défiance vis-à-vis de la création de société et du risque encouru est encore trop ancrée.

On notera néanmoins un changement progressif avec notamment des acteurs se regroupant pour devenir des structures plus conséquentes et à visibilité européenne.

Récemment a été annoncé la création de Paris Région Innovation Booster (53) qui regroupera les SATT franciliennes, Paris Région Entreprises et French Tech Hub (structure qui accompagne les entreprises françaises innovantes aux Etats-Unis) pour offrir un point d'accès unique à plus de 40,000 chercheurs d'Ile-de-France.

Le réseau des SATT visent le même objectif : celui de renforcer la filière biotech française. Cela s'est concrétisé récemment par la licence d'innovations scientifiques à des industriels comme Immune Pharmaceuticals, Minvasys ou encore 4P Pharma mais aussi par la création de start-ups comme Click4Tag, Dynacure (54) ou encore Peptimimesis.

Les innovations de rupture sont identifiées, protégées et maturées par les offices de transfert de technologie grâce à des fonds dédiés. Ces nombreuses structures présentent des modèles singuliers propres à chacune. Certaines valorisent le partenariat industriel et d'autres la création de startups. Ce deuxième modèle nécessite un lien entre ces structures académiques et le monde industriel et financier.

II Le capital risque appliqué à la santé

Ce financement à plus grande échelle est pris en charge par des structures spécialisés, appelés fonds de capital risque dont le métier est d'identifier des innovations de rupture, d'investir pour les développer afin d'en tirer un retour financier. Le « capital risque » porte donc bien son nom puisqu'il s'agit de prendre position au capital d'entreprises très jeunes, à risque, puisqu'il n'existe pas la preuve formelle qu'un tel projet aboutira. Tout l'objectif du « capital risqueur » est de minimiser ce risque.

1 Le capital-risque

1.1 Définition

Le capital risque ou *venture capital* (VC) est une source de financement en fonds propres destinée aux entreprises innovantes récemment créées. Il s'agit de la première branche du capital investissement qui consiste à investir dans des sociétés en contrepartie d'une part de leur capital (55).

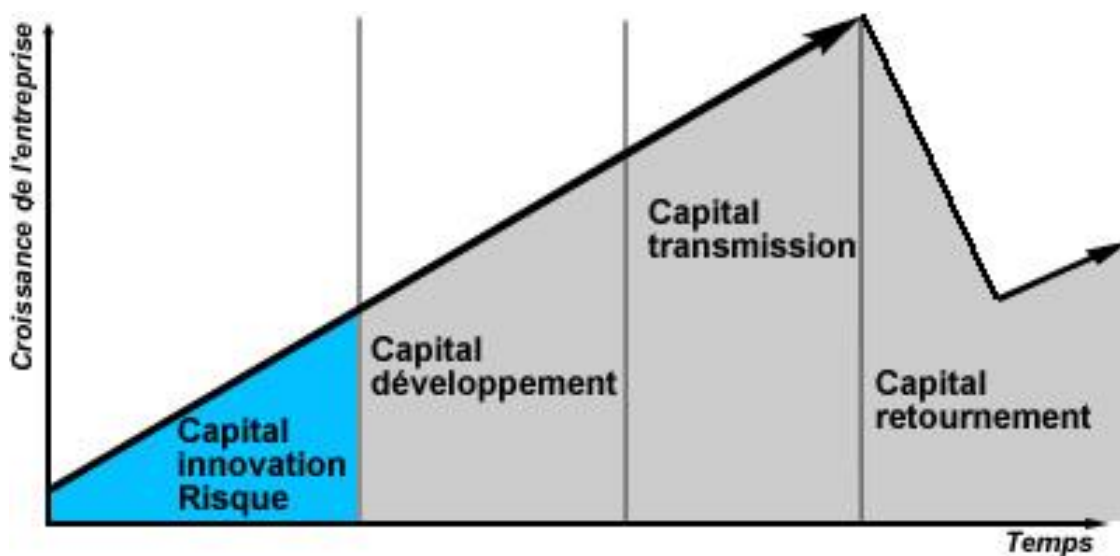


Figure 10 : les métiers du capital investissement

Source Edubanque.com

Les jeunes sociétés (startups) ne sont pas en mesure de s'autofinancer, leurs dépenses (coûts de structure, recherche et développement) sont supérieures aux revenus d'argent. Elles font donc appel aux sociétés de capital risque au cours de cette période. Les capitaux risqués apportent l'argent nécessaire au développement du projet mais apportent également leur expertise sectorielle et réseau (56). Dans le secteur des biotechnologies, le capital risqué apportera par exemple des fonds pour effectuer une preuve d'efficacité chez l'animal mais aussi son expérience pour valoriser au maximum les actifs de la société (*assets*), ou encore son réseau dans le but de syndiquer un tour de financement conséquent avec d'autres capital risqués.

1.2 Les risques du venture capital

Le capital risqué entre au capital de la société au moment le plus risqué. En contrepartie, la valeur de la société est moins élevée. Le tableau ci-dessous montre que plus le prix par action est élevé, plus le nombre de nouvelles actions pour le nouvel investisseur est faible. Afin d'avoir plus de part au capital pour le même montant investi, il faut investir tôt dans la société lorsque sa valeur est encore basse. Pour le même montant investi, l'investisseur 1 aura 29% du capital, l'investisseur 2 aura 17% du capital et l'investisseur 3 aura 9% du capital.

Cas 1 : valorisation de la société avant augmentation de capital (*pre-money*) = 5

	Pre-money	Nombre d'actions	Prix par action	Montant investit	Nombre d'actions du nouvel investisseur	Part du capital au nouvel investisseur
Investisseur 1	5	10	0,5	2	4	29%

Cas 2 : valorisation de la société avant augmentation de capital (*pre-money*) = 10

	Pre-money	Nombre d'actions	Prix par action	Montant investit	Nombre d'actions du nouvel investisseur	Part du capital au nouvel investisseur
Investisseur 2	10	10	1	2	2	17%

Cas 3 : valorisation de la société avant augmentation de capital (*pre-money*) = 20

	Pre-money	Nombre d'actions	Prix par action	Montant investit	Nombre d'actions du nouvel investisseur	Part du capital au nouvel investisseur
Investisseur 3	20	10	2	2	1	9%

Définitions :

- Prix par action = $\text{pre-money} / \text{Nombre d'action}$.
- Nombre d'action du nouvel investisseur = $\text{Montant investit} / \text{Prix par action}$.
- Part du capital au nouvel investisseur = $\text{Nombre d'action du nouvel investisseur} / (\text{Nombre d'action} + \text{Nombre d'action du nouvel investisseur})$.

Avant de devenir une biotech valorisée à plus de \$130 milliards, et générant plus de \$22 milliards de chiffre d'affaires, Amgen (Applied Molecular Genetics) a levé lors de son premier tour de table en 1980, \$200,000 de la part de 6 capitaux risqueurs, puis un second de \$19.4 millions avant son introduction en bourse au NASDAQ en 1982 lui permettant de relever \$42.3 millions (57). Genentech est aussi un exemple, la biotech américaine rachetée par Roche en 2009 pour \$43 milliards a été créée en 1976 par un capital risqueur et un biochimiste ayant investi \$500 chacun (58).

L'investissement est réalisé au moment le plus risqué de la vie d'une entreprise. Il est donc attendu une rentabilité plus élevée que le capital développement (59) pour compenser un taux d'échec plus important que dans les autres métiers du capital investissement. Le tableau ci-dessous illustre le rapport entre le moment où l'investisseur rentre au capital de la société et le retour sur investissement attendu. Plus l'investisseur rentre tôt au capital de la société, plus il attendra un retour élevé pour compenser le risque (technologique, de marché) pris. Les fonds de type « *Growth* » vont participer au financement des phases cliniques avancées comme la phase III ou accompagne la mise sur le marché des produits. Ils arrivent bien plus tard que les capitaux risqueurs de type « *seed* » et les retours sur investissement attendus sont moindres.

Investment type	Target Net IRR%	Target Net Multiple	Hold Period (years)	Loss Rate/Risk Level
Startup Company (Winner)	30%	10x+	8	Very High (>65%)
Later Stage Company (Winner)	20%	3x	6	Medium (30%)
Early Stage Venture Funds	20%	3x	10-12+	Medium (30%)
Growth Venture Funds	12-18%	1.5 – 2x	10-12+	Low (<30%)

Tableau 7 : retour sur investissement et taux d'échec dans le capital risque en fonction des stades de développement

Source : Industry Ventures LLC

Malgré un taux de retour interne (TRI) supposé supérieur aux autres secteurs du capital investissement, la réalité ne reflète souvent pas les attentes. Cette différence s'explique par le risque plus élevé pris par les capitaux risqués (voir ci-dessous les taux de retour interne en fonction des différents métiers du capital investissement en France). En effet, au stade du capital risque ou capital innovation, les produits ne sont pas encore industrialisés, les technologies ne sont pas totalement validées et dans certains cas le marché n'existe pas encore. Le taux d'échec est par conséquent plus important et diminue le TRI moyen d'un portefeuille (60).

TRI NETS PAR HORIZON D'INVESTISSEMENT

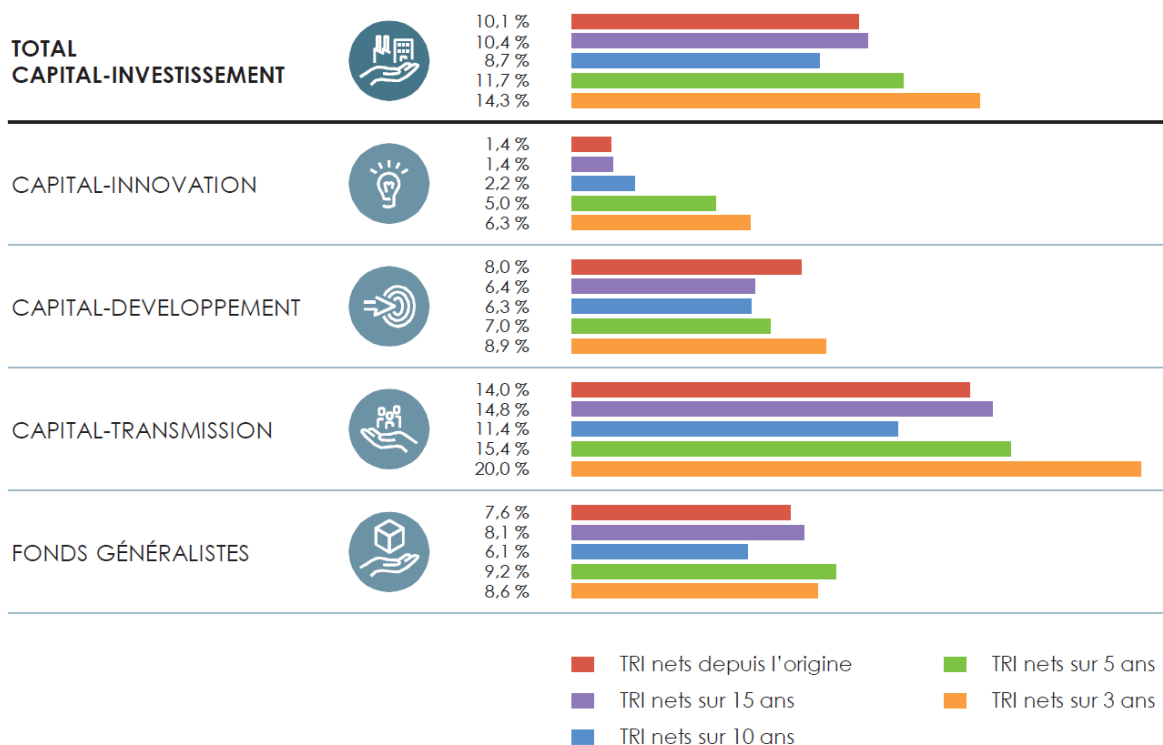


Figure 11 : TRI sur la période 2006-2016

Source : Association Française des Investisseurs pour la Croissance

Exemple fictif représentant la diminution du TRI d'un portefeuille suite à l'échec d'un seul investissement, ici « l'investissement 5 » :

	Décaissement dus aux investissements					Encaissement du à la vente	TRI
	01/01/2017	01/01/2018	01/01/2019	01/01/2020	01/01/2021	01/01/2022	
Investissement 1	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 2	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 3	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 4	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 5	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Global							51%

	Décaissement dus aux investissements					Encaissement	TRI
	01/01/2017	01/01/2018	01/01/2019	01/01/2020	01/01/2021	du à la vente 01/01/2022	
Investissement 1	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 2	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 3	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 4	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 5	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	1	0%
Global							40%

	Décaissement dus aux investissements					Encaissement	TRI
	01/01/2017	01/01/2018	01/01/2019	01/01/2020	01/01/2021	du à la vente 01/01/2022	
Investissement 1	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 2	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 3	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	20000	51%
Investissement 4	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	55000	103%
Investissement 5	-500	-1000	-1000	-2000	-2000	1	0%
Global							51%

Avec un seul échec, le TRI brut du portefeuille chute fortement. Il est donc important de pouvoir compter dans son portefeuille une ou plusieurs sociétés qui auront un multiple très élevé pour compenser les pertes du reste du portefeuille (61). Dans le capital risque, c'est souvent en effet, le retour réalisé par une société qui permet de « rembourser » la valeur du fonds.

1.3 La structure d'un fonds en capital risque

La structure d'un fonds en capital risque se présente de la façon suivante : la société de gestion va faire appel à des souscripteurs ou *Limited Partners (LP)* qui vont investir dans un fonds, géré par cette même société de gestion (62).

La période au cours de laquelle les gérants de la société de gestion souhaitent constituer un fonds est appelé la levée de fonds. Ce processus peut durer plusieurs mois ou années. Afin de proposer son nouveau véhicule d'investissement (le fonds)

aux LP, la société de gestion va rédiger un mémo d'investissement synthétisant la stratégie du fonds (un focus sur le dispositif médical ou les maladies rares par exemple), un descriptif de l'équipe et de son *track-record* (historique des performances d'investissement d'un gestionnaire de capitaux), une analyse sectorielle et le potentiel de sortie du fonds en prenant en compte la durée de souscription (63), généralement d'une dizaine d'année.

Cela explique qu'une société de gestion puisse gérer des fonds avec des stratégies différentes. Par exemple, chez Life Science Partners, le fonds LSP 5 présente un *focus* sur le développement de produits thérapeutiques ou technologies répondant à un besoin médical non couvert alors que le fonds LSP HEF 2 présente un *focus* sur les dispositifs médicaux. Enfin, chaque fonds va investir dans un certain nombre de sociétés, en moyenne une dizaine par fonds afin de diversifier le portefeuille et de diminuer le risque d'exposition.

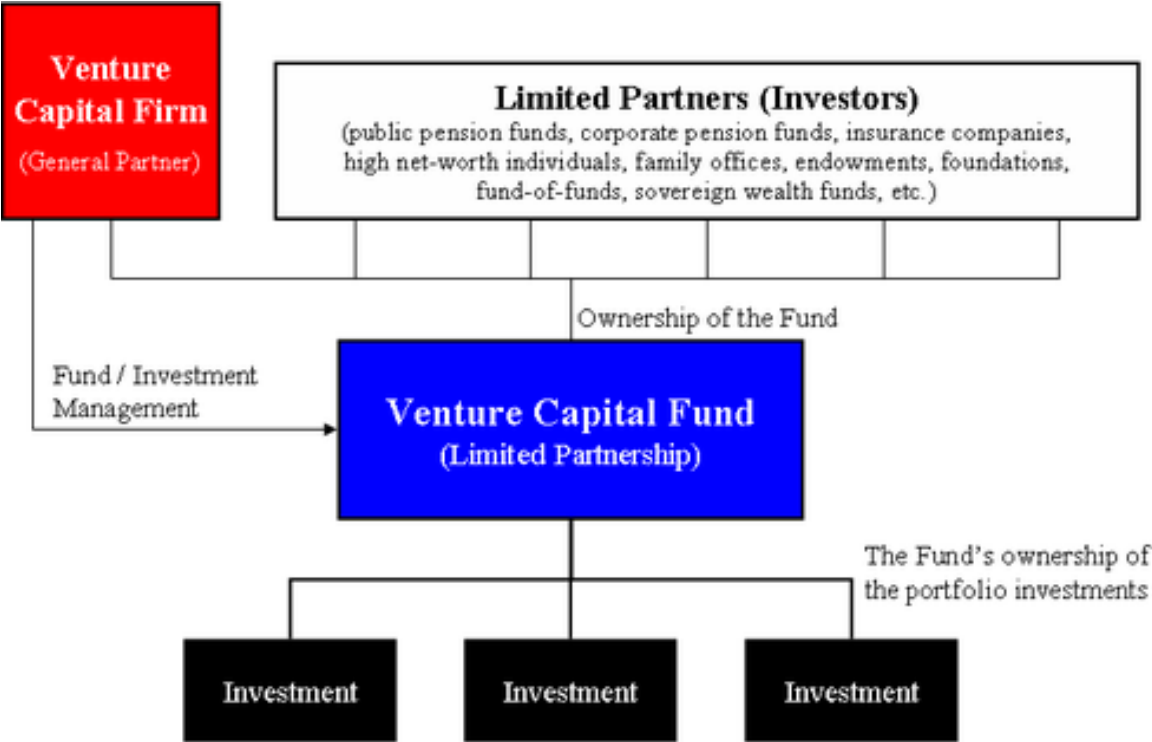


Figure 12 : Structure générale d'un fonds de capital risque

Source : Kron Capital Limited

La société de gestion après avoir investi dans une société via un fonds donné aura pour objectif de maximiser la valeur des actifs de cette dernière pour sortir du capital avec une plus-value de cession. Ceci est possible de plusieurs façons, tout d'abord :

- Après une introduction en bourse. Cependant, il existe une période de *lock-up*, durant laquelle le fonds ne pourra pas vendre toutes ses actions afin d'éviter que le cours de bourse ne diminue fortement (64). En octobre 2017, la biotech Rythm Pharma s'est introduite en bourse sur le NASDAC et a levé à cette occasion \$120 millions (65). Une introduction en bourse n'est pas une sortie en soit, il s'agit ensuite pour le VC d'attendre que le cours soit favorable pour tenter de revendre ses actions.
- Après un process de fusion-acquisition. Effectivement, l'achat de la société par une autre entité (*merger & acquisition*) est une deuxième possibilité. En novembre 2017, la biotech Actelion a été acquise par Johnson & Johnson pour une valeur de \$30 milliards (66). Il s'agit du cas idéal car il permet de vendre l'intégralité des parts au capital.
- Enfin, dans certains cas, un fond peut racheter les parts d'un autre fonds. Généralement, le fonds a une participation depuis trop longtemps et il doit la céder rapidement afin de respecter la durée de vie légale du véhicule.

1.4 Stratégie de différenciation des fonds de capital risque

1.4.1 Par secteur

Dans un but de différenciation, les fonds de capital risque se sont sectorisés. Trouver une stratégie d'investissement singulière par rapport aux autres fonds représente un atout vis-à-vis des souscripteurs mais permet également d'acquérir une expertise et une connaissance très particulière d'un secteur (67) comme l'accès aux experts, aux investisseurs, aux porteurs de projets.

Les biotechnologies représentent 13% des investissements des capitaux risqués en 2015. Ce chiffre ne prenant pas en compte la e-santé. Depuis, plusieurs fonds ont adapté leur stratégie pour se positionner dans ce domaine. On compte par exemple le

fonds allemand Digital Health Ventures qui s'est focalisé sur le segment du *digital health early-stage* (68). Les dispositifs médicaux représentent environ 5% des investissements du capital risque.

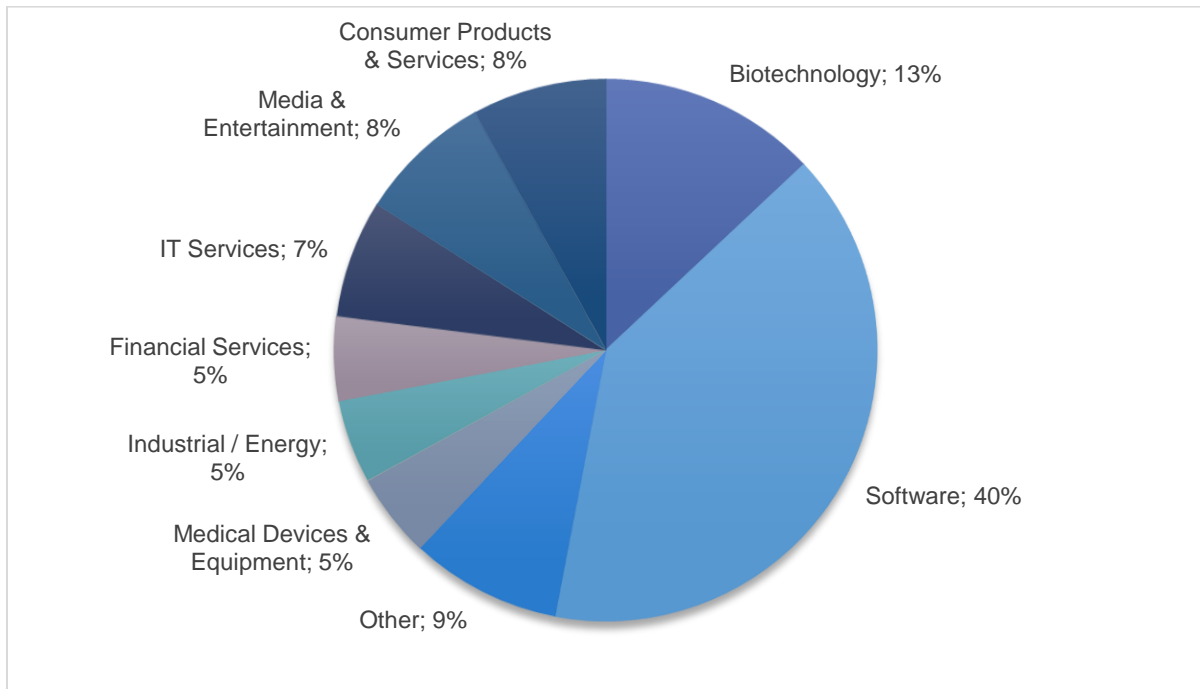


Figure 13 : Secteur d'investissement du capital risque en 2015

Source : National Venture Capital Association

1.4.2 Par géographie

Les investissements de capital risque sont répartis de manière assez hétérogène. Les USA (côte Ouest et Est) représentent la région la plus active en termes d'investissements (69).

L'Europe arrive en deuxième position avec un dynamisme principalement tiré par la France, le Royaume-Uni et l'Allemagne.

Enfin, certaines régions d'Asie autour de Hong-Kong et Singapour mais aussi Israël sont des pôles particulièrement dynamiques.

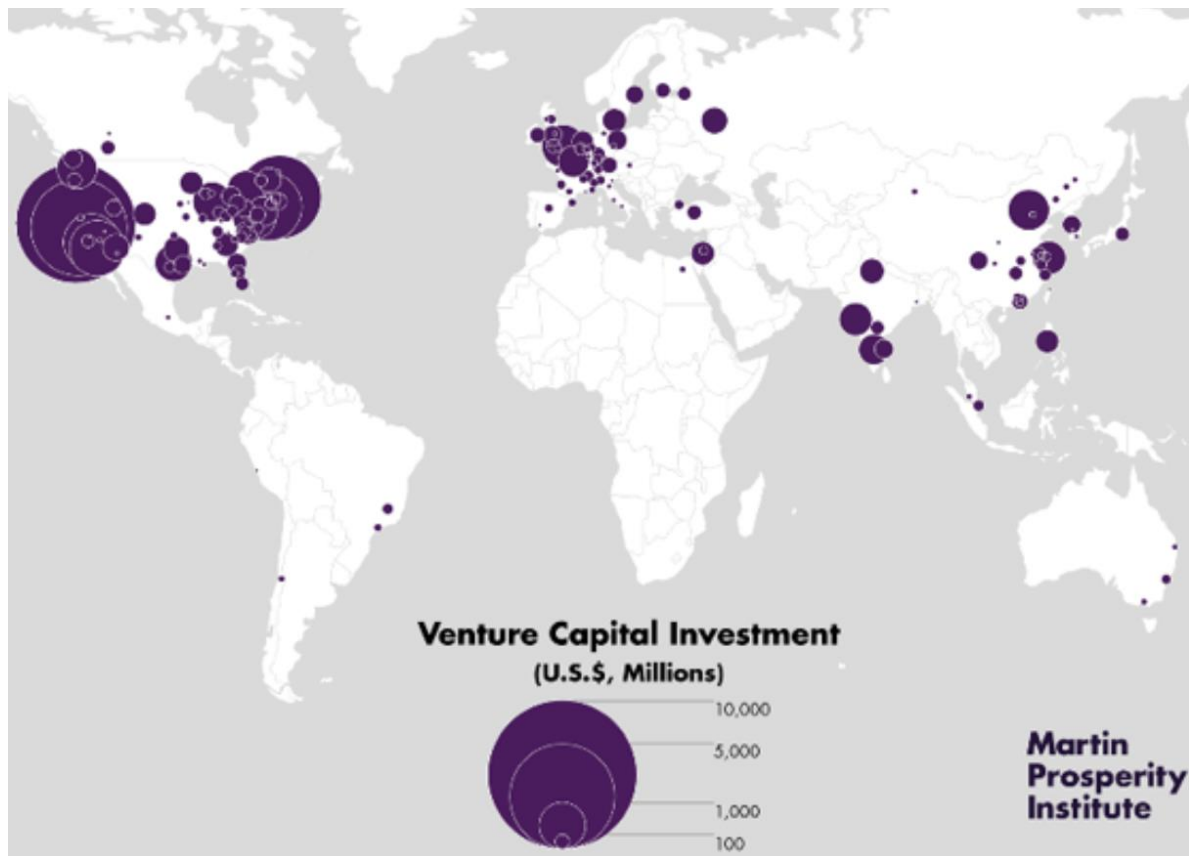


Figure 14 : répartition des investissements du capital risque en 2012

Source : Martin Prosperity Institute

1.5 Conséquence de l'entrée d'un capital risquer dans la société

1.5.1 Avantages financiers

L'entrée au capital d'un investisseur permet de renforcer la trésorerie de la société (70), la sécurisant et la protégeant en cas de retard dans l'obtention des résultats, dans la validation du process de fabrication.

Cela permet aussi à la société d'avoir un endettement mesuré (71). Les investisseurs se rémunèrent essentiellement sur les plus-values réalisées lors de la revente de leurs participations. Pour le fondateur, cela permet de ne pas apporter de garanties personnelles.

Enfin, cela permet d'avoir un effet de levier auprès d'autres types de financeurs (71). L'entrée d'investisseurs au capital permet d'accéder à d'autres financements comme les aides publiques (subventions, avances remboursables).

1.5.2 Avantages d'autres natures

Un investisseur apporte aussi de la crédibilité à la société et au projet en particulier pour un futur acquéreur ou d'autres potentiels investisseurs.

De plus, l'investisseur se veut accompagnateur de long-terme et ne sort pas du capital au premier signe de fébrilité de la société. Il est présent plusieurs années, en moyenne 8,4 ans en Europe et 5,6 ans aux USA (72).

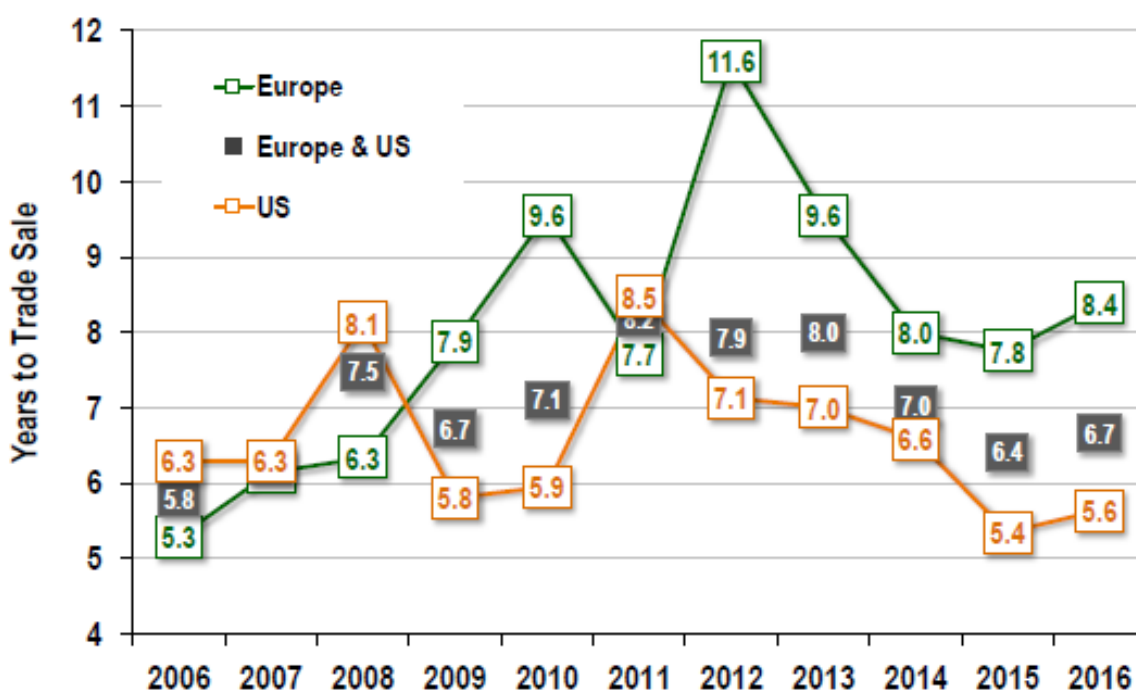


Figure 15 : Time to Exit pour les sociétés soutenues par des capitaux risqueurs

Source: HBM Pharma/Biotech M&A Report 2017

Souvent, les regards externes et critiques, l'expertise, l'expérience et le réseau de l'investisseur permettent d'accélérer le développement de la société.

Enfin, il ne faut pas oublier que les investisseurs sont focalisés sur le succès de leurs investissements et sont donc à l'écoute et particulièrement présents. D'ailleurs, la phrase clé d'un investisseur envers un entrepreneur est : « votre succès est notre succès ».

2 Cas spécifique du capital risque dans la santé

2.1 Comprendre les étapes d'un investissement dans la santé

Afin de minimiser le risque précédemment évoqué, l'équipe de gestion va analyser longuement le projet d'une société afin de valider la science, le besoin médical, la stratégie clinique, la stratégie réglementaire, le prix de vente, le coût de revient du produit. Il s'agit d'une *due diligence* (73).

Lors de la *due diligence*, l'équipe va analyser l'aspect :

- Scientifique : le rationnel scientifique et la pertinence de la cible thérapeutique, le mécanisme d'action, le profil pharmacocinétique du produit *in vitro*, *in vivo*, les résultats d'efficacité *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*, la pertinence du modèle animal utilisé.
- Médical : le besoin médical, le plan de développement clinique, les interactions avec les agences réglementaires (FDA aux USA et EMA en Europe).
- Production : la validation du process de fabrication du produit ainsi que son coût de production (environ de 5 à 10% du prix de vente).
- Financier :
 - Le besoin en financement pour atteindre des points d'inflexion créateur de valeur.
 - Le marché et le retour sur investissement.
 - La validation des comptes de la société.
- Propriété intellectuelle :
 - La liberté d'exploitation (*freedom to operate*).
 - Les brevets :
 - Produit (molécule, composition, protéine, séquence nucléique).

- L'utilisation d'un produit (utilisation thérapeutique, diagnostique).
- Une méthode (méthode de synthèse d'une molécule, méthode de différenciation de cellules).
- Pour les maladies orphelines aux USA, l'*Orphan Drug Designation*. Elle est délivrée par la *Food and Drug Administration* (FDA) à une société qui développe un produit pour une population inférieure à 200,000 personnes aux USA. Elle présente des avantages comme une période d'exclusivité de 7 ans, des coûts de développement réduits et un passage prioritaire devant les instances réglementaires (74).
- Légale :
 - Les contrats de licence et/ou sous-licence.
 - Les contrats avec les façonniers (*Contract Manufacturing Organization*) pour la production.
 - Les contrats avec les sociétés de recherche contractuelle *Contract Research Organization* pour la recherche.
 - Vérification de la non-existence d'antécédents judiciaires avec l'outil World-Check pour l'équipe de management, le conseil d'administration et les investisseurs historiques (75).

La dernière partie, le *closing*, est constituée de trois étapes : la signature du pacte d'actionnaire, du pacte d'investissement et enfin l'appel de fonds. Dans les deux premiers documents, nous retrouvons des clauses clés comme :

- La clause de *ratchet* :

Elle aussi appelée clause d'ajustement de prix. Elle permet à un investisseur de protéger son investissement dans une société, en particulier lors d'un *down-round*, c'est-à-dire un tour de financement au cours duquel le prix par action est inférieur au tour précédent (76). Pour illustrer l'importance de cette clause, le mécanisme de *full ratchet* est décrit ci-dessous. Dans ce cas, l'investisseur pourra émettre un nombre d'actions supplémentaires afin de compenser la baisse du prix par action pour conserver une proportion équivalente au capital de la société.

Avant le nouvel investisseur 3				
	Action	Prix par action	Montant investi	Pourcentage
Fondateur	50	2	100	50%
Investisseur 1	25	2	50	25%
Investisseur 2	25	2	50	25%

Ici la valeur « post-money » de la société est de : 200

Suite à l'entrée d'un nouvel investisseur et à une baisse de 50% de la valorisation « pre-money » de la société, le nombre d'actions ainsi que le prix par action va varier pour donner la répartition du capital suivante.

Après le nouvel investisseur 3 (full ratchet)				
	Action	Prix par action	Montant investi	Pourcentage
Fondateur	50	2	100	27%
Investisseur 1	46	1,08	50	25%
Investisseur 2	46	1,08	50	25%
Investisseur 3	43	0,70	30	23%

Ici, la valorisation « pre-money » est donc de 100 et la valorisation post-money de 130.

Pour conserver 25% du capital, l'investisseur 1 va pouvoir émettre 21 (46-25) actions supplémentaires. En cas de l'exercice de la clause de « ratchet » c'est souvent les fondateurs qui pâtissent de l'émission de ces nouvelles actions (non-due à un investissement supplémentaire) passant de 50% à 27% de détention du capital dans ce cas.

- La clause de préférence de liquidité :

Elle définit à l'avance les montants rétribués aux actionnaires de la société (investisseurs, fondateurs, management...) en fonction des différents scénarios de sortie et du type d'action (préférentielle ou ordinaire) (77).

- La clause de *bad leaver* :

Elle permet aux investisseurs de veiller à ce que le porteur de projet ne quitte pas la société rapidement après la levée de fonds. S'il le fait, alors il verra sa part au capital

diluée significativement. Cette clause pénalise « l'infidélité ». Elle est aussi prévue pour les fautes lourdes (78).

2.2 Stratégies d'investissement

2.2.1 Période d'investissement

Il existe plusieurs segments d'investissement dans le capital risque santé.

Le seed investment :

Il s'agit de la première levée de fonds de l'entreprise. Ce premier apport en capital va permettre de valider un concept, une technologie, de débiter un programme de *drug discovery*... Il est indispensable au début et est souvent complété par des fonds non dilutifs. Un fonds levé en Juin 2017 d'un montant de \$350 millions géré par la société américaine Atlas Venture est dédié aux investissements *seed* dans la santé (79).

Le venture investment:

Il s'agit de prendre des parts au capital d'une société plus mature, le plus souvent au sein d'un syndicat d'investisseurs. Par exemple pour obtenir un candidat clinique, obtenir une preuve d'efficacité chez l'homme... L'acteur français Andera Partners, anciennement Edmond de Rothschild Investment Partners a pour sa part levé le fonds BioDiscovery 5 mi-2016 afin de se positionner en *Venture* (80).

Le growth investment:

Il s'agit d'une stratégie d'investissement moins risquée qui consiste principalement à apporter des financements nécessaires à des études cliniques de phase 3, développer le pipeline ou financer la commercialisation d'un produit. Le fonds suisse Medicxi Growth 1 fund est dédié à l'investissement *growth* en Europe (81).

Comme décrit plus haut, plus l'investisseur rentre tôt dans le capital de la société, plus il peut s'attendre à un retour sur investissement élevé (82). Le tableau ci-dessous évalue à 10 fois le retour requis par un investisseur dans un projet *early stage* et deux

à trois fois pour un projet plus mature. Les multiples de 10 sont rares et des multiples de 5 sont plus raisonnables.

Stage	Investment	Expected VC return
Proof of concept	\$25,000-\$100,000	
Pre-seed	\$50,000-\$500,000	
Seed	\$150,000-\$2 million	10x within 5 years
Early stage	\$1 million - \$5 million	10x within 5 years
Expansion	Up to \$10 million	5x within 3-5 years
Mezzanine	Up to \$20 million	2-3x within 2-3 years
Late stage	\$20 million and up	2-3x within 2-3 years

Tableau 8 : retour sur investissement estimé dans les sciences de la vie en fonction du stade de maturité du projet

Source: Harvest Bank of Maryland, Toucan Capital

2.2.2 Type d'investissement

2.2.2.1 Le choix sectoriel

Le choix sectoriel permet aussi de se distinguer des autres fonds et d'acquérir une expertise. Certains fonds seront dédiés aux médicaments, d'autres aux dispositifs médicaux ou encore aux services.

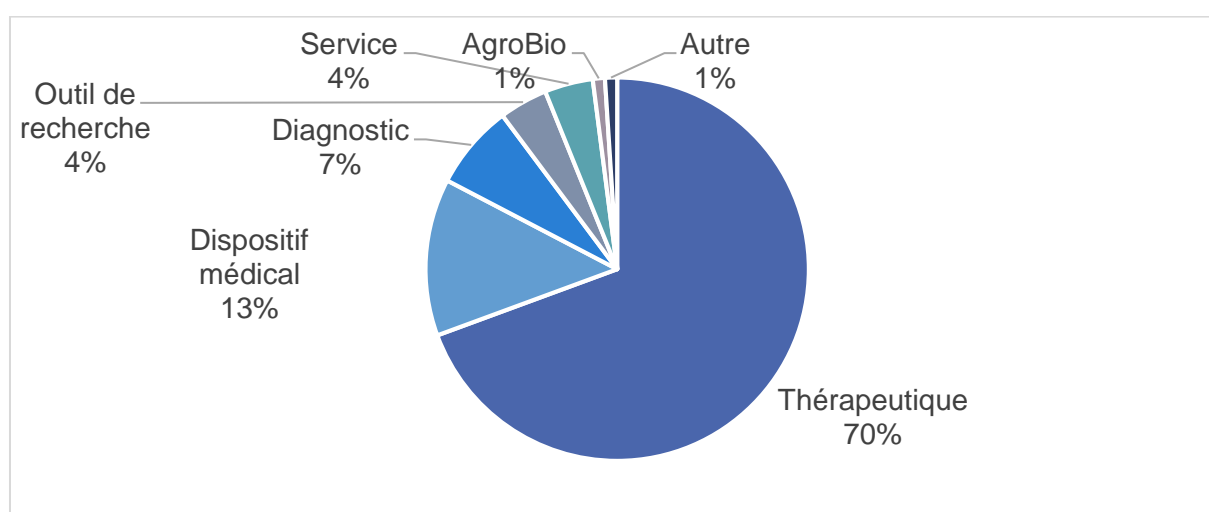


Figure 16 : Répartition des investissements VCs US (top 25) S1 2016

Source : Evolution Global Talent Attraction, 2016

Certains fonds peuvent se sur-spécialiser au cœur d'un secteur. Par exemple, les fonds dédiés aux développements de médicaments peuvent déterminer un axe thérapeutique précis comme l'oncologie, le système nerveux central ou encore le microbiote.

- Le fonds de Seventure « Health For Life Capital » actif depuis décembre 2015 est le premier véhicule d'investissement européen qui accompagne les entreprises dans le domaine de la santé et de la nutrition autour du microbiome. Ce fonds d'une valeur de €160 millions a plusieurs souscripteurs stratégiques comme Danone ou Lesaffre (83). Il a déjà investi dans des sociétés reconnues dans le secteur du microbiote comme Enterome, Maat Pharma ou encore Targedys.
- Le fonds de Truffle Capital « Truffle BioMedTech », actif depuis janvier 2018 et soutenu par des stratégiques comme Guerbet est un véhicule d'environ €85 millions principalement dédié aux investissements dans les dispositifs médicaux (84).
- Le fonds de Auriga Partners, baptisé « Auriga BioSeeds », actif depuis 2013 est un fonds d'environ €40 millions dédié au financement de l'innovation dans le secteur de l'infectiologie et de la microbiologie (85).
- Le fonds de Aglaia Biomedical Ventures « Aglaia Oncology Fund » est un fonds d'investissement dédié aux développements de thérapeutiques dans le secteur de l'oncologie *early stage* (86).
- Le fonds managé par SV Life Sciences «Dementia Discovery Fund», actif depuis 2015 est un fonds d'investissement *early stage* de \$50 millions provenant de la Fondation Gates. Il est dédié à la découverte et aux développements de traitements dans la démence (87).

Les secteurs d'investissement choisis par une société de gestion sont primordiaux et permettent de définir de grandes tendances et d'affiner la stratégie d'investissement. En 2017, les quatre secteurs thérapeutiques les plus actifs en termes d'investissement, selon un classement basé sur un panel de plus de 60 sociétés de capital risque durant la période 2016 – H1 2017, étaient l'oncologie, les maladies rares, la neurologie et les anti-infectieux.

Most Active New Investments* in Biopharma by Indication 2016 – 1H 2017



Figure 17 : tendances d'investissement dans la santé 2016 - H1 2017

Source: SBV, Trends in Healthcare Investments and Exits Mid-year 2017

Enfin, certains capitaux risqueurs préfèrent se concentrer sur un type de technologie ou au contraire les diversifier. Dans le graphique ci-dessous, les investissements dans les petites molécules restent la référence suivis des anticorps monoclonaux.

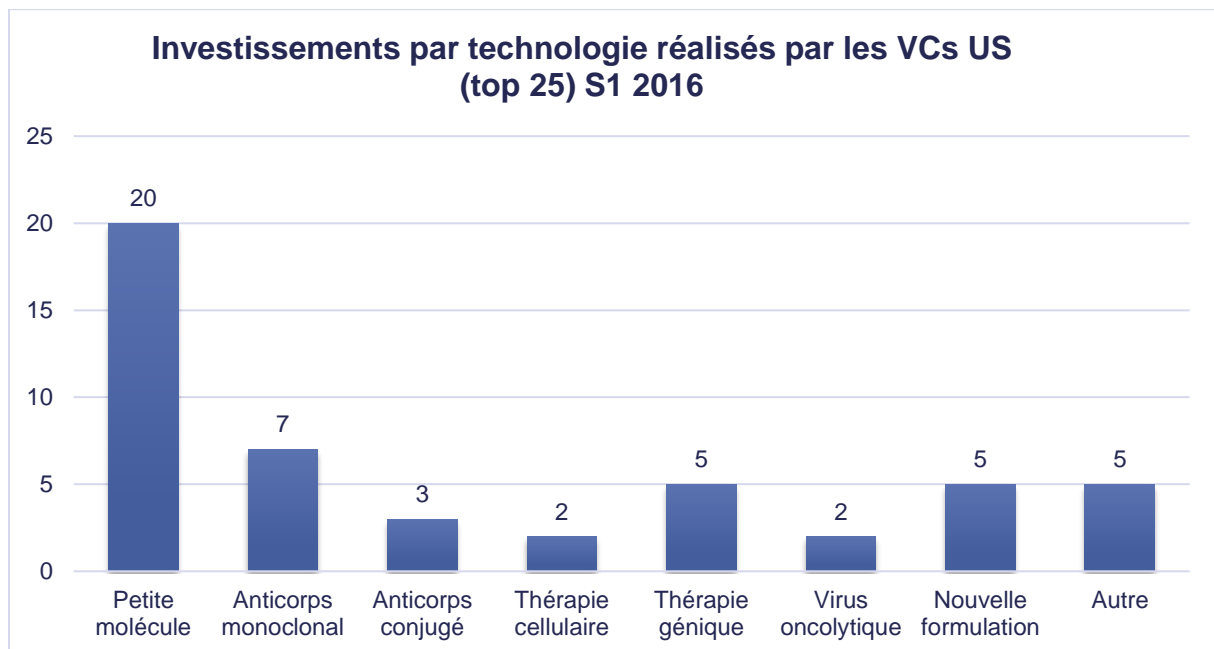


Figure 18 : Investissements par technologie réalisés par les VCs US (top 25) S1 2016

Source: Evolution Global Talent Attraction, 2016

2.2.2.2 Stratégie *asset centric* VS *platform*

En science de la vie, un investisseur peut faire le choix entre deux typologies de sociétés, celles développant un ou plusieurs produits ou celles dont les produits sont issus d'une plateforme de recherche.

2.2.2.2.1 La stratégie *asset centric*

Elle consiste à concentrer les ressources de l'entreprise pour développer majoritairement un produit unique (88). Le risque est plus élevé car la valeur de la société repose sur un ou quelques actifs mais les dépenses sont aussi moins élevées.

Elle nécessite de fait une équipe plus restreinte, plus réactive et focalisée sur le plan de développement. Les coûts d'infrastructure sont également moins élevés.

De plus, même si la société développe une plateforme, la valeur de l'entreprise sera malgré tout principalement basée sur son actif le plus avancé ne prenant pas ou presque pas en compte l'investissement initial pour développer la plateforme (puisque c'est bien le produit qui atteindra potentiellement le marché un jour et non la plateforme).

Ce modèle particulièrement développé par le fonds Medicxi s'est révélé efficace (89) comme le démontre les sorties :

- OncoEthix, acquis par Merck en 2015 pour \$110 millions *upfront* et jusqu'à \$155 millions de *milestone*. La transaction porte principalement sur le produit phare OTX015, inhibiteur de protéines BET à bromodomaine indiqué dans les cancers hématologiques et les tumeurs solides avancées (90).
- Pangenetics, acquis par Abbott pour un montant de \$170 millions *upfront* et un total de \$190 millions en 2009. Pangenetics développait un anticorps anti-NGF pour traiter la douleur chronique (91).
- Profibrix, acquis par Medicines Company pour \$90 millions *upfront* ainsi que \$140 millions de *milestone*. Le deal comprend principalement l'actif Fibrocaps®, une formulation en poudre de fibrinogène et thrombine facile à administrer (92).

Ce modèle présente aussi ses limites, en particulier le fait de se restreindre à certains acteurs de l'investissement. En effet, les capitaux risqués ont pour mission de déployer l'argent de leurs souscripteurs, de ce fait les fonds de taille importante ne pourront pas investir quelques millions d'euros dans une société mais engageront au minimum plus d'une dizaine de millions d'euros. Ces acteurs ne pourront donc pas être inclus (93).

2.2.2.2.2 La stratégie *platform*

Le développement d'une plateforme permet à la société de réaliser des opérations de génotypage, d'optimisation de vecteurs, de diagnostics, de recherche de gènes de prédisposition pathologique, de criblage à haut débit, de développement d'essais phénotypiques, de production d'oligonucléotides antisens afin de développer un pipeline de produits issus de ce savoir-faire ou technologie.

Les montants pour développer et valider la technologie sont beaucoup plus élevés et le temps de développement plus long. Ces sociétés ont aussi recours à des tours de financement plus importants (94). La société de thérapie génique LogicBio Therapeutics développe une nouvelle plateforme de correction de séquence génomique (*genome editing*) et a levé en juin 2017 \$50 millions afin d'avancer ses programmes en clinique (95).

2.3 Chiffres clés

2.3.1 Les tendances

L'investissement dans le domaine des sciences de la vie aux USA est très actif avec plus de \$7 milliards levés en 2015. Les capitaux-risqués ont aussi tendance ces dernières années à se positionner vers des actifs plus *early* et vers de nouvelles molécules au lieu d'en reformuler des anciennes (Annexe 3).

C'est un secteur très dynamique, où le nombre de *deals* a légèrement diminué sur la période 2014-2016 après 3 ans de croissance mais semble rebondir pour l'année 2017.

Median Collaborations by Phase and Year⁽¹⁾

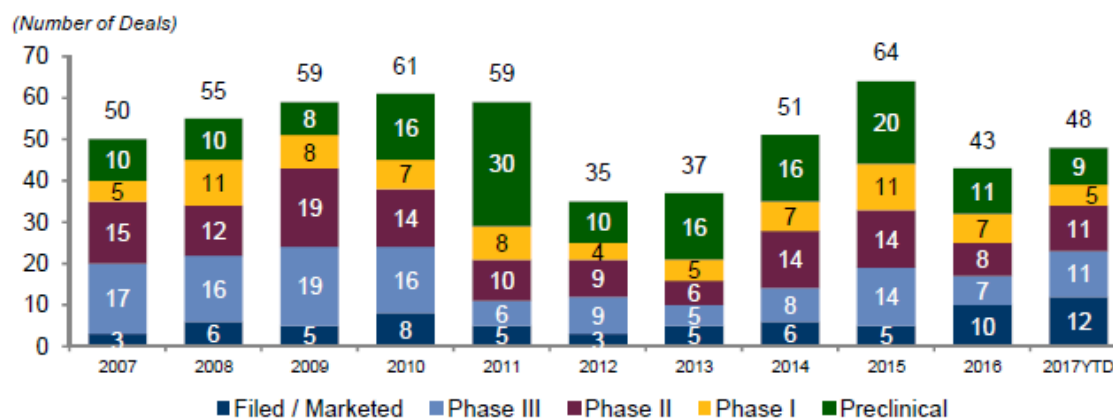


Figure 19 : Nombre de deals entre 2007 et 2017YTD dans le secteur de la biotech

Source: SDC, BioWorld, FactSet and company filings as of October 31, 2017.

Le secteur est aussi dynamique en termes de nombre d'acquisitions. Deux ans et demi sont environ nécessaires pour une biotech afin d'être acquise après son introduction en bourse (*IPO*).

VC-backed IPOs Acquired within 2.5 Years from IPO/Reverse Merger 2013–2016

Company	IPO	IPO Pre-money Value (\$M)	Acquisition	Acq. Price (\$M) Upfront	Acq. Price (\$M) in Milestones	Total Deal Size (\$M)	Acquirer	Sector	Indication	Stage*
TOBIRA	May. '15	RM**	Sep-16	\$695	\$1,000	\$1,695	Allergan	Biopharma	NASH	Phase III
vitae	Sep. '14	\$69	Sep-16	\$639	\$0	\$639	Allergan	Biopharma	Auto-Immune	Phase II
ZS	Jun. '14	\$230	Nov-15	\$2,700	\$0	\$2,700	AstraZeneca	Biopharma	Cardiovascular	Phase III
AUSPEX	Feb. '14	\$186	Mar-15	\$3,500	\$0	\$3,500	TEVA	Biopharma	CNS	Phase III
FOUNDATION	Sep. '13	\$315	Jan-15	\$1,000	\$0	\$1,000	Roche	Dx/Tools	Dx	Commercial
PROSENSA	Jun. '13	\$596	Nov-14	\$680	\$160	\$840	BIOMARIN	Biopharma	Orphan/Rare	Phase III
ambit	May. '13	\$55	Sep-14	\$315	\$95	\$410	Daiichi-Sankyo	Biopharma	Oncology	Phase III
receptos	May. '13	\$182	Jul-15	\$7,200	\$0	\$7,200	Cosme	Biopharma	Auto-Immune	Phase III
DURATA	Jul. '12	\$94	Oct-14	\$675	\$147	\$822	Actavis	Biopharma	Anti-Infective	Commercial
Total						\$18,806				

Figure 20 : Acquisitions de sociétés publiques pour la période 2013-2016

Source: SVB, Trends in Healthcare Investments and Exits Mid-year 2017

2.3.2 Les multiples

Les *milestones* étant basés sur des hypothèses futures, il est plus intéressant pour une biotech d'obtenir un *upfront* élevé (96). C'est de plus en plus le cas et en 2016, le multiple moyen entre le capital investi dans une société et le montant *upfront* lors du rachat a atteint 6,6. Le montant total de la transaction incluant donc les *milestones* potentiels futurs suit aussi cette dynamique avec un multiple de 13,3.

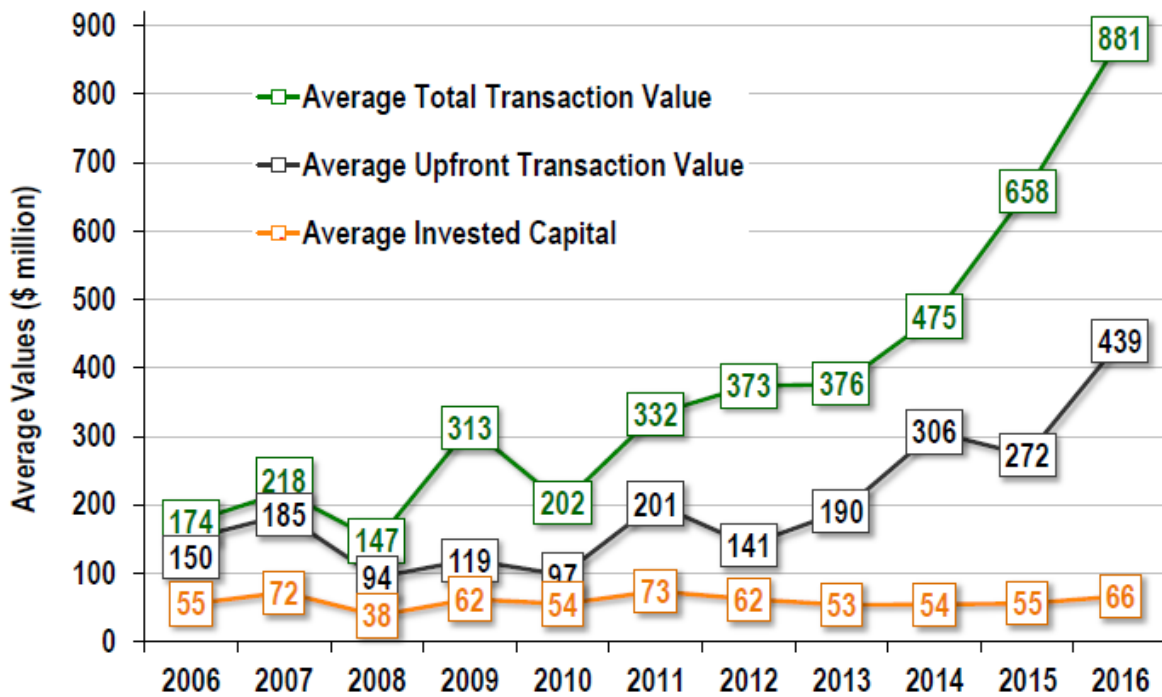


Figure 21 : Moyenne des valeurs d'investissements et de transactions 2006-2016

Source: HBM Pharma/Biotech M&A Report 2017

Il est important de noter que 58% des sociétés sont cédées à perte puisque le multiple est inférieur à 1 et donc le rapport investissement/montant de rachat est inférieur à 1. Dans la majorité des cas, les sorties s'effectuent entre x1 et x4. Ces multiples sont aussi différents entre les USA et l'Europe, en particulier les *upfront* (Annexe 4).

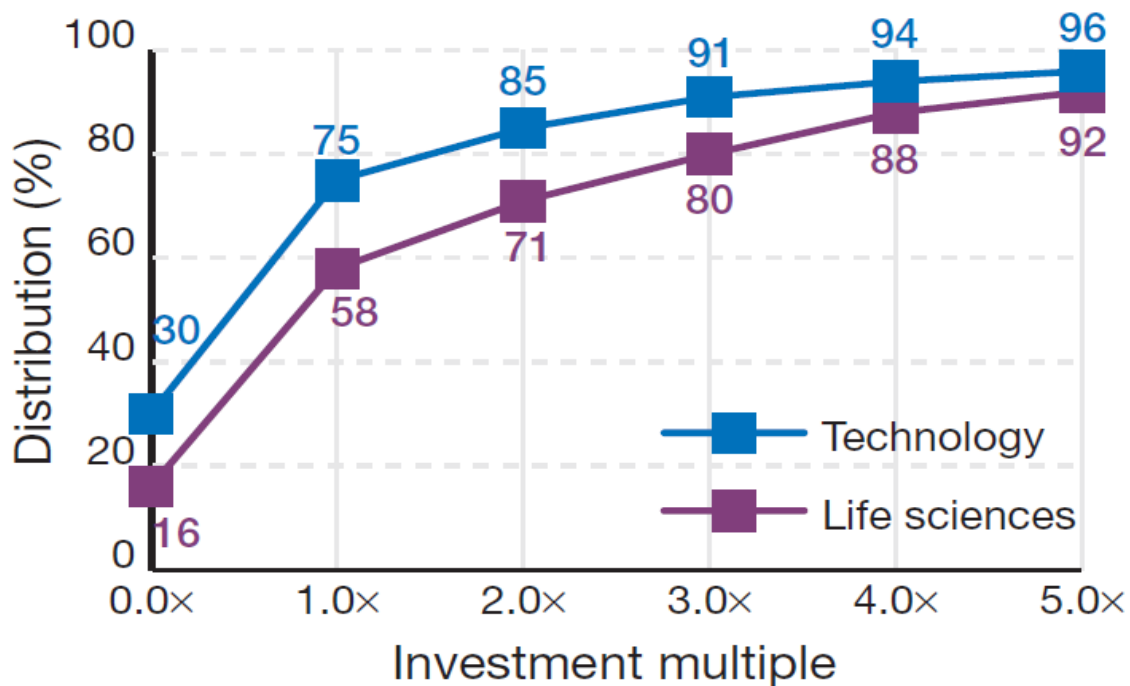


Figure 22 : Multiple de sortie entre les sciences de la vie et le secteur technologique aux USA (2000-2009)

Source: Nature Biotechnology, In defense of life sciences venture investing, 2011

Le tableau ci-dessous, bien qu'il ne soit pas exhaustif, confirme la tendance à des multiples de sortie en *upfront* autour de 4 et au total autour de 13 pour des actifs principalement en phase 2 en Europe et aux USA.

Date	Acquéreur	Cible	Actif lead	Indication	Phase	Upfront (\$M)	Total (\$M)	Montant levé(\$M)	Upfront multiple	Total multiple
2017	Bioverativ	True North	TNT-009	Maladie des agglutinines	Ib	400	825	142	2.8x	5.8x
2017	Horizon	River Vision Development	Teprotumab	Maladie de Basedow	II	145	n.d	28	5.2x	n.d
2017	Sucompo	Vtesse	VTS-270	Niemann-Pick C	II/III	201	n.d	42	4.8x	n.d
2015	Shire	Meritage	Budenoside	Césophagite à éosinophiles	III	70	245	59	1.2x	4.2x
2015	Roche	Trophos	Olesoxime	Atrophie spinale musculaire	II	139	544	35	4x	15.7x
2015	Biogen	Convergence	CNV1014802	Douleur neuropathique	II	200	475	35	5.6x	13.4x
2014	Zogenix	Brabant	Brabafen	Dravet Syndrome	II	35	130	10	3.5x	13.1x
					<i>Elevé</i>	400	825	142	5.6x	15.7x
					<i>Moyenne</i>	131	348	35	4x	11.6x
					<i>Médiane</i>	142	360	35	4x	13.25x
					<i>Faible</i>	35	130	10	1.2x	4.2x

Tableau 9 : multiple upfront et total entre 2014 et 2017 dans le secteur de la biotech

Source : Fierce Biotech

Contrairement aux idées reçues, le secteur des sciences de la vie n'est pas plus risqué que celui des médias ou logiciels. En effet, aux USA sur la période 2000-2009, le taux d'échec est inférieur aux autres secteurs.

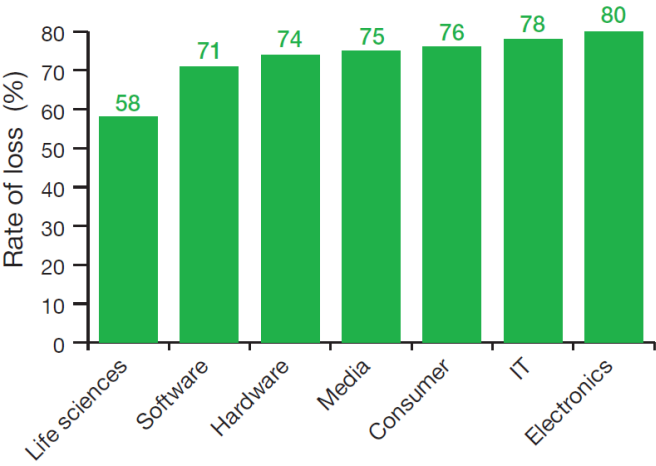
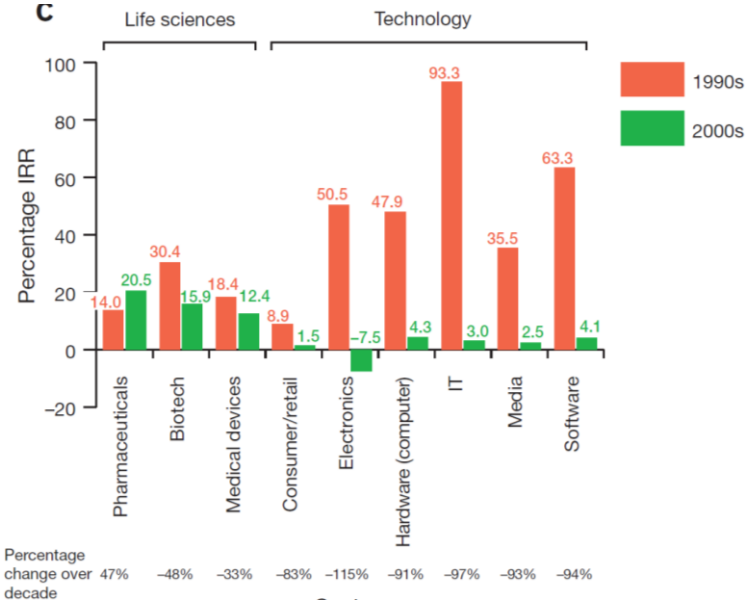


Figure 23 : taux d'échec entre les différents secteurs sur la période 2000-2009 aux USA

Source: Nature Biotechnology, In defense of life sciences venture investing, 2011

Signe aussi de la stabilité du secteur des sciences de la vie, le retour sur investissement par rapport aux années 1990 a moins diminué en comparaison de celui des technologies. Cette stabilité peut s'expliquer du fait des cycles de développement très lents, subissant moins fortement l'impact des crises ponctuelles.



Source 24: Nature Biotechnology, In defense of life sciences venture investing, 2011

Figure : taux de retour sur investissement entre les différents secteurs sur la période 2000-2009 aux USA

2.4 Les acteurs du capital risque dans la santé

Sur l'année 2015, les capitaux risqués en sciences de la vie les plus actifs ont été Orbimed, suivi de Pfizer et Arch Venture Partners. Ensuite, plusieurs fonds *corporate* font leurs entrées comme Novo, GSK, Novartis ou Celgene. Ce sont les fonds d'investissement des laboratoires pharmaceutiques. Ils suivent la stratégie du laboratoire ou sont indépendants dans leur gestion. New Enterprise Associates (NEA) est aussi dans le haut du classement. Enfin, on compte aussi parmi les autres fonds les plus actifs F-Prime, J&J, Sofinova, Versant ou encore Frazier.

Ce classement n'est pas exhaustif mais reflète les tendances d'activité des investisseurs en capital risque en sciences de la vie (97). D'autres fonds très actifs existent aussi en Europe comme aux Etats-Unis (Annexe 5).

Most Active New Investors in Biopharma 2015–2016*

of Deals



Figure 25 : Investisseurs les plus actifs en santé, 2015-2016

Source: SVB, Trends in Healthcare Investments and Exits Mid-year 2017

3 Le transfert de technologie adapté au capital risque dans la santé

3.1 Schéma d'investissement

Le schéma d'investissement peut se résumer de la façon suivante :

La phase de découverte :

C'est l'identification et la sélection d'innovations médicales de niveau international. Cette phase s'appuie notamment sur le réseau de partenariats académiques comme le Cancer Research UK au Royaume-Uni, le Vlaams Instituut voor Biotechnologie en Belgique, les sociétés d'accélération du transfert de technologies en France.

La phase de maturation :

C'est la transformation d'un projet académique en candidat médicament, en s'appuyant sur des leviers de financement non dilutif public ou privé.

La phase de création :

C'est le recrutement d'une équipe de management et d'administrateurs et syndication d'un tour de financement avec d'autres investisseurs autour d'un plan de développement à court, moyen et long terme.



Figure 26 : carte des centres de recherche importants en Europe

3.2 Les stratégies d'investissement

3.2.1 Avec des financements non dilutifs

- *The Exploratory Pre-seed Program* créé par Novo Nordisk

L'objectif du programme *Pre-seed* est de stimuler et d'accélérer par des aides la recherche biomédicale et l'esprit entrepreneurial afin de développer des projets très *early stage* et de les préparer à un premier tour de financement.

Le programme est destiné aux membres des Facultés, chercheurs et étudiants basés au sein des pays scandinaves. Les subventions sont disponibles pour 20 projets chaque année. Chaque subvention pouvant atteindre jusqu'à 500,000 couronnes danoises (environ 70,000€). Par la suite, des subventions complémentaires peuvent être apportées (98). La société Antag Therapeutics a bénéficié de ce programme de maturation, valorisation et accompagnement. Elle a ensuite levé € 2.7 millions en juin 2017 auprès de Novo Seed pour développer leur peptide dans l'obésité (99).

En décembre 2017, la fondation Novo Nordisk a lancé le programme *Bioinnovation Institute*. Il repose sur la création d'un nouveau centre pour aider à développer et maturer les meilleurs projets de recherche en sciences de la vie issus de la recherche danoise afin de développer plus rapidement et plus efficacement les produits. La fondation Novo Nordisk veut grâce à ce nouveau bâtiment faciliter l'accès à certaines plateformes aux chercheurs pour mener à terme leurs projets de recherche.

- La Fondation pour l'Innovation Thérapeutique Béatrice Denys géré par Turenne Capital

La Fondation pour l'Innovation Thérapeutique Béatrice Denys ouvre chaque année des appels à projets nationaux pour les chercheurs et cliniciens académiques du domaine médical et soutient un ou plusieurs projets scientifiques d'excellence en allouant à chacun une subvention pouvant atteindre 50,000 euros. Depuis sa

création, la Fondation, après sélection des projets par Turenne Capital et validation par un réseau d'experts et de chercheurs, a récompensé plus d'une quinzaine de projets issus de laboratoires académiques. L'objectif est d'apporter un bénéfice aux patients ou aux professionnels de santé, tout en ayant des perspectives de valorisation par la création d'entreprise à court terme (100). Parmi eux, six ont passé le stade de la création d'entreprise comme Acticor, Cardiowave, DiaDx, CMI'Nov, Regstem.

3.2.2 Avec des financements dilutifs

- AurorA-TT

AurorA-TT a été créé en 2017 à Milan dans le but de supporter la transformation d'innovations scientifiques académiques en produits industriels en Italie. Les investissements sont très *early stage* et permettent de financer des étapes clés dans la création de valeur comme des expériences *in vitro*, *in vivo*, ou encore le développement de modèles animaux. Par la suite, ces produits sont intégrés dans des sociétés nouvellement créées ou dans des sociétés existantes sous la forme de partenariats (101).

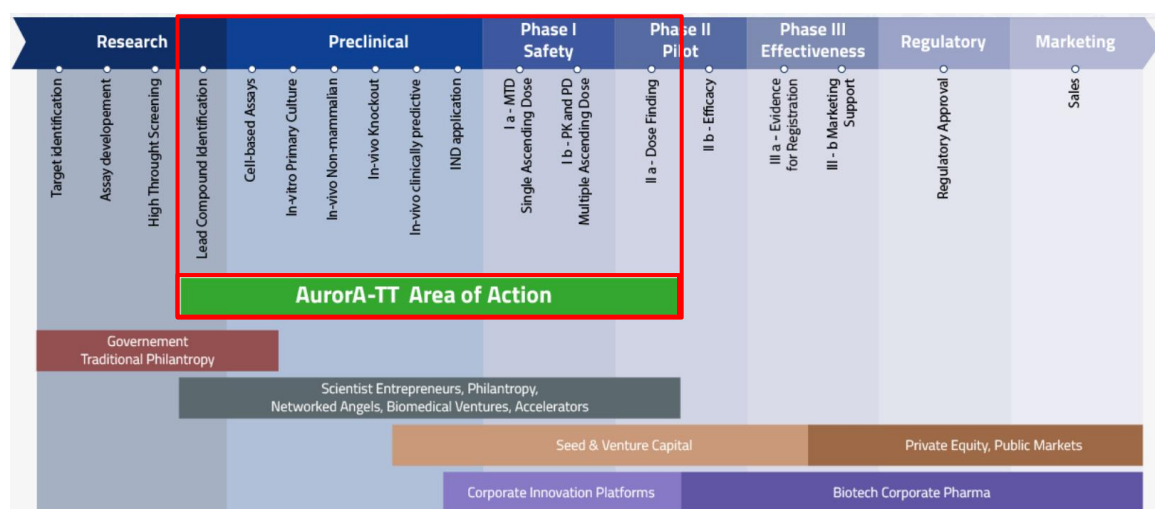


Figure 27 : Secteur d'activité de Aurora-TT

Source : Aurora-TT website

- Apollo Ventures

Apollo Ventures est un fonds de capital risque early stage basé en Allemagne destiné à financer les innovations médicales dans le domaine du vieillissement (cancer, maladies cardiovasculaires, accident vasculaire cérébral, démence...). Apollo aide les scientifiques et les équipes de valorisation à construire, maturer des projets académiques pour les transformer en société de biotechnologie finançable, soutenu par un management expérimenté.

3.3 Le modèle de Boston, le « Hub Biotech »

3.3.1 Son écosystème

La région de Boston au sein des USA, incarne un véritable « Hub biotech » mondial (102) regroupant l'ensemble de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique. Des investisseurs comme Fidelity, Atlas ou Flagship, des industriels et biotechs de calibre international (103) comme Vertex Pharmaceuticals, Biogen ou encore Bluebird Bio aux centres universitaires prestigieux comme le Massachusetts Institute of Technology (MIT) ou Harvard et sans oublier le pool d'entrepreneurs et le réseau de management expérimentés.

2018 Rank	QS World University Ranking
1	MIT
2	Stanford University
3	Harvard University
4	Caltech
5	University of Cambridge
6	University of Oxford
7	UCL
8	Imperial College London
9	University of Chicago
10	ETH Zurich

Figure 28 : Classement des Universités 2018

Source : QS World University Rankings

Cet écosystème permet la création de startups exploitant les technologies de cette recherche universitaire d'excellence. La mise en commun d'expertises et le partage du risque (104) ont permis de surpasser les obstacles, de générer des médicaments innovants et de faire émerger une industrie biotechnologique *leader* depuis plusieurs décennies.

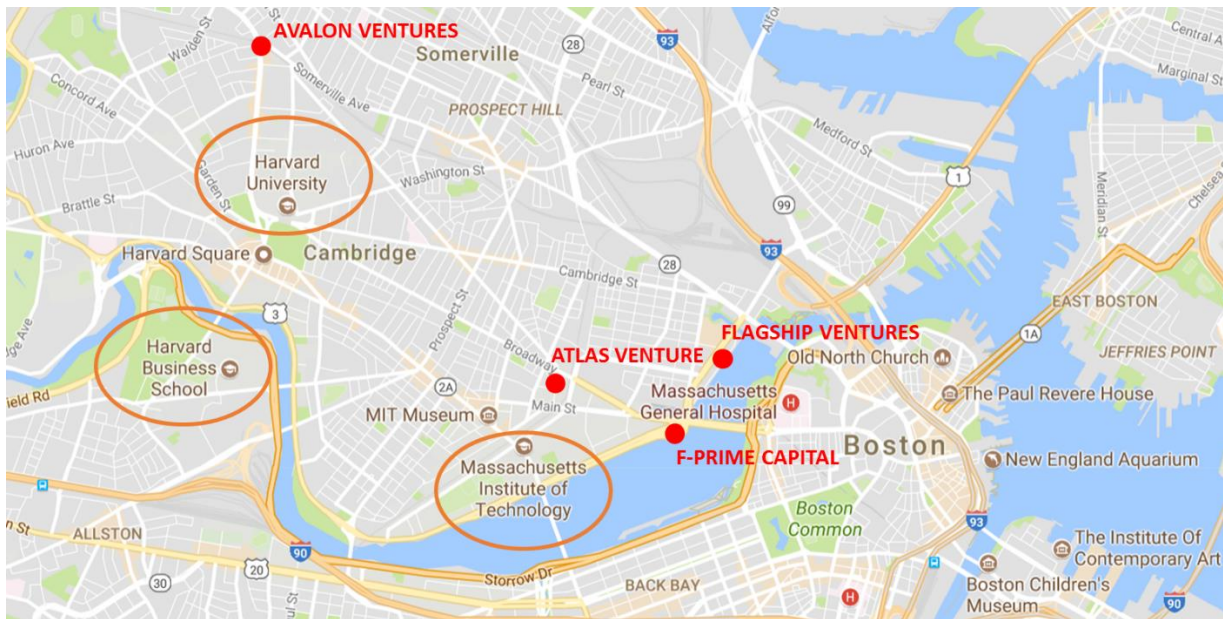


Figure 29 : Ecosystème de la région de Boston où investisseurs et recherche académique se côtoient

3.3.2 Capitaux risqués américains et transfert de technologie

3.3.2.1 Atlas Venture

La stratégie d'Atlas est de créer des sociétés à partir d'une véritable innovation scientifique de rupture. Après avoir identifiée l'innovation, l'équipe de gestion met en place un programme de maturation et de « dérisquage ». Puis, elle définit le positionnement des produits et renforce la société (105).

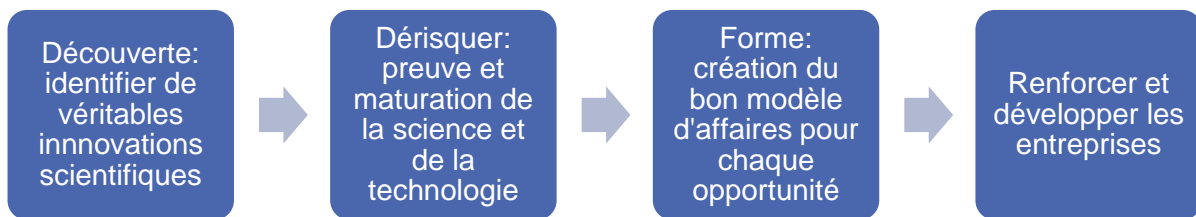
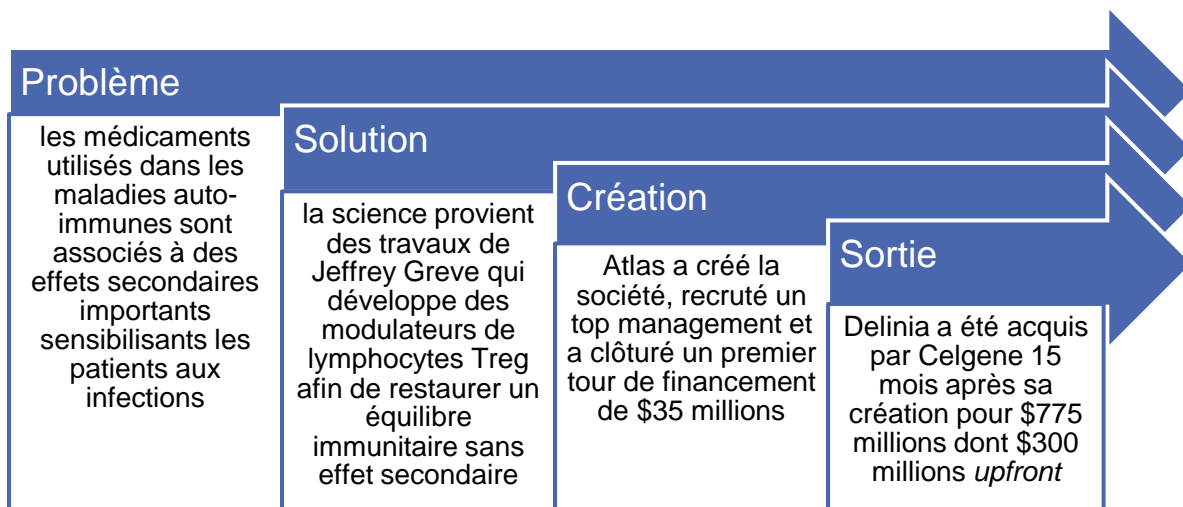


Figure 30 : Approche d'Atlas Venture

Source : Atlas Venture website

Ils se positionnent autant sur des sociétés de type *platform* comme Avila, CoStim, Intellia, Magenta, Nimbus, Padlock... que de type *asset centric* comme Artea, Delinia, Rodin, Spero, Zafgen.

Etude de cas d'une création de société chez Atlas Venture : Delinia



Atlas compte de nombreux succès de sorties avec son modèle comme Avila Therapeutics (acquise par Celgene pour \$350 millions *upfront* et \$575 millions en future *milestone*), Artea Therapeutics (acquise par Lilly) ou Intellia Therapeutics (capitalisation boursière au 4 avril 2018 de \$ 892M).

L'approche d'Atlas est très *early stage* et pourtant les exemples cités précédemment démontrent qu'une acquisition peut être réalisée particulièrement rapidement. Effectivement, le temps moyen des acquisitions ou introductions en bourse des sociétés du fonds (basé sur un portefeuille de 18 sociétés) est de 5 ans.

3.3.2.2 Avalon Ventures

Avalon Ventures est positionné dans l'investissement *seed* et *early stage* ainsi que dans la création de société. Le fonds a signé en 2013 avec GSK un plan de création de 10 startups pour un montant allant jusqu'à \$465 millions. Les sociétés déjà créées sont Sitari Pharmaceuticals, Silarus Therapeutics, Tyritope Biosciences, Adrenergics, CadheRx Therapeutics ou encore Calprota Therapeutics (106).

3.3.2.3 Flagship Ventures

Flagship Ventures conçoit, crée et développe des sociétés innovantes dans le secteur de la santé. Depuis les années 2000, Flagship a investi dans plus de 100 sociétés résultant en plus de 50 essais cliniques et plus de 500 brevets déposés.

Le modèle appelé « *The VentureLabs* » est basé sur une phase d'exploration d'opportunités scientifiques et médicales. Ensuite, débute une phase de tests avec la définition d'un plan de maturation, la création d'une équipe de « *project management* » et la génération de propriété intellectuelle. Si un projet valide l'ensemble des étapes, alors Flagship crée la société et exécute un plan de développement plus complet et consolide l'équipe de management. Enfin, la dernière phase consiste à réaliser une levée de fonds en recrutant un CEO, en mettant en place un conseil d'administration renommé et s'émancipant des ressources de Flagship (107).

Les innovations scientifiques proviennent soit du réseau de Flagship soit d'inventions provenant des académiques. Ensuite, Flagship prend en charge la maturation et le développement de la startup. Ces dernières années, Flagship a créé les sociétés Torque (oncologie), KSQ (modulation du génome par la technologie CRISPR),

Foghorn Therapeutics (oncologie), Kaleido Biosciences (microbiome), Evelo Biosciences (microbiome), Denali Therapeutics (maladies neurodégénératives).

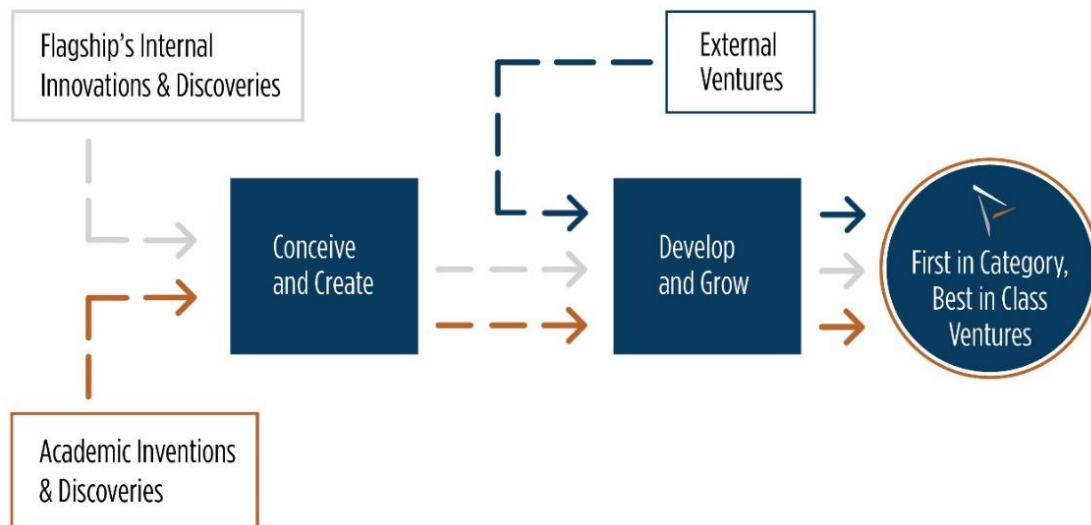


Figure 11 : Approche de Flagship Ventures

Source : Flagship website

4 Réflexion d'un tel modèle en Europe

La place de l'homme est primordiale pour la réussite de ce modèle. La création de société repose avant tout sur l'entrepreneur. Ce modèle est aussi particulièrement chronophage puisque les investisseurs vont passer beaucoup de temps à identifier les projets (visite des instituts, hôpitaux, centres de recherche, cellules de valorisation), établir un plan de maturation, négocier les contrats de propriété intellectuelle...

Il nécessite également un réseau très puissant. L'investisseur devra être capable d'impliquer dans les projets tous types d'experts scientifiques (expertise en thérapie génique, thérapie cellulaire, production de peptide, humanisation d'anticorps monoclonaux...), réglementaires, de développement clinique et autres.

Enfin, l'investisseur se doit de créer un réseau d'entrepreneurs qui puisse prendre le relais lorsque la création de la société est effectuée.

C'est un modèle aujourd'hui limité en Europe pour plusieurs raisons.

D'abord, les capacités financières des fonds européens ne sont pas comparables à celles disponibles aux USA. Les montants à investir par les sociétés de gestion européennes en maturation avant la création de la société sont donc difficilement supportables.

Ensuite, il est nécessaire que les équipes possèdent un réseau et soient dédiées aux relations avec les chercheurs, les cellules de valorisation.

Enfin, les projets étant extrêmement précoces, il est indispensable d'avoir accès à une expertise d'une très grande qualité. Aujourd'hui, les sociétés ayant validé en clinique de nouvelles technologies comme la thérapie génique, la thérapie cellulaire, les oligonucléotides antisens sont principalement basées aux USA, favorisant les collaborations avec les projets américains.

Le capital risquer a la difficile tâche d'identifier et d'évaluer un projet afin de se forger une conviction : celle que le projet choisi pour l'investissement est le meilleur / le moins risqué parmi une centaine (au vu de la qualité de la science, des résultats générés à date et du potentiel de développement dans une indication donnée) afin de garantir que ce dernier aboutira à une réussite clinique et donc de maximiser son retour financier.

En prenant en charge un projet au plus tôt, en partenariat avec un office de transfert de technologie, l'investisseur espère dé-risquer son investissement au maximum afin d'éviter tout échec dans la suite du développement.

III Le modèle de Kurma Partners

Malgré les difficultés liées à la création de sociétés en science de la vie, il est possible de surmonter ces obstacles et de devenir un acteur incontournable en Europe. Aujourd'hui, la société de gestion Kurma Partners développe depuis plusieurs années une stratégie permettant de rivaliser avec ses pairs.

1 La société Kurma Partners

1.1 Les origines de Kurma Partners

Kurma Partners est une société de gestion basée à Paris, créée en 2009, spécialisée dans le financement de l'innovation en santé, de la pré-création au capital-développement. Kurma Partners gère environ 280 millions d'euros à travers les fonds Kurma Biofund I, Kurma Biofund II et Kurma Diagnostics mais aussi la gestion de la partie santé du fonds Paris-Saclay Seed Fund et sous mandat de conseil, des participations d'Idinvest Partners (108).

Kurma Partners est un des principaux acteurs du financement *early stage* en Europe via les partenariats tissés avec les offices de transfert de technologie et les instituts de recherche. Ce segment (création, amorçage) représente environ 40% de l'activité d'investissement. Kurma Partners investit également dans des sociétés selon un modèle « venture » plus classique.

1.2 Levée de Kurma Biofund I

1.2.1 Objectifs

Kurma Biofund I est un fonds de 51 millions d'euros levé en 2009 et constitué d'un portefeuille de 11 sociétés, dont 5 créations dans les domaines des biotechnologies et de l'agrotechnologie. Les montants investis dans chaque société ont varié de 100,000

euros à 6 millions d'euros (souvent en plusieurs tranches). Les objectifs de ce fonds étaient de répondre aux contraintes de l'industrie pharmaceutique en matière d'innovation et de proposer un nouveau modèle de financement des projets innovants (109), efficace et économiquement viable en s'appuyant sur la création d'un réseau privilégié d'Instituts de recherche en Europe (110).

1.2.2 Le réseau privilégié d'Instituts de recherche en Europe

1.2.2.1 Institut curie

L'Institut Curie est une fondation basée à Paris dont les activités principales sont l'étude des mécanismes de la cancérogénèse et la recherche de traitements contre les cancers (111). Le modèle est caractérisé par la continuité entre la recherche fondamentale et le soin des patients. Le centre de recherche est composé de plus de 80 équipes réparties en 15 unités, associées au CNRS, INSERM ou encore l'Université Pierre-et-Marie-Curie.

1.2.2.2 Institut Pasteur

L'Institut Pasteur est une fondation basée à Paris dont les activités principales reposent sur l'étude de la biologie, des micro-organismes, des maladies et des vaccins (112). Depuis 1908, 10 scientifiques de l'Institut Pasteur ont reçu le prix Nobel. Aujourd'hui, l'institut est composé de 100 unités de recherche et d'environ 3,000 chercheurs. L'institut héberge 19 centres nationaux de référence sur des pathologies comme la grippe ou la rage.

1.2.2.3 Imperial Innovations

Imperial Innovations est le centre de transfert de technologies de l'Imperial College London (113). Il travaille exclusivement avec cet institut de recherche pour développer, protéger et commercialiser de nouvelles technologies grâce à des contrats de licences ou des créations de sociétés. Imperial College London est une université axée sur la

science, la technologie, la médecine, l'ingénierie et est classée parmi les dix meilleures universités du monde (114).

1.2.2.4 Karolinska Development

Karolinska Development est le bureau de transfert de technologies de l'Institut Karolinska en Suède. C'est un des centres de recherche médicales les plus importants en Europe. L'Institut Karolinska a été classé en 2017, 7ème meilleure université mondiale dans la catégorie "Sciences de la Vie et Médecine" (115).

1.2.2.5 Vlaams Instituut voor Biotechnologie

Le Vlaams Instituut voor Biotechnologie est un institut de recherche basé en Belgique (116). C'est un centre de recherche fondamentale et translationnelle mettant l'accent sur le développement de produits pharmaceutiques, d'applications agricoles et industrielles.

1.2.3 Une politique d'investissement unique

Les partenaires académiques ont été une véritable source de nouveaux projets à la fois en terme qualitatif et quantitatif. Les innovations de rupture identifiées durant la période d'investissement ont débouché sur la création de 5 sociétés. Une équipe d'experts scientifiques a également suivi la maturation des projets en étroite collaboration avec l'équipe de management de Kurma.

Une des stratégies de Kurma a été d'associer au capital des entreprises créées les instituts de recherche et les chercheurs. Les instituts et les chercheurs détiennent donc une part au capital de la société.

Les chercheurs à l'origine du projet peuvent avoir un siège au conseil d'administration des nouvelles sociétés, leur permettant de rester impliqué dans le projet et dans sa réussite. Les chercheurs sont également libres de poursuivre leurs activités de recherche académique tout en étant associés aux entreprises créées.

Dans la société MeioGenix, certains scientifiques de l'Institut Curie sont toujours impliqués notamment à des positions telle que directeur scientifique. Le management opérationnel est recruté par l'équipe de Kurma Partners grâce à son réseau (117).

1.2.4 Exemples de création de sociétés sur Kurma Biofund I

Nom	Structure Partenaire	But	Produit
Asarina Pharma	Karolinska Institute	Traitement du syndrome prémenstruel sévère	Petite molécule
Blink Biomedical	Imperial Innovations	Nouvelle plateforme anticorps	Anticorps monoclonaux
MeioGenix	Institut Curie & INRA	Faciliter la recombinaison des caractères génétiques dans le but d'améliorer le rendement d'espèces végétales	Plateforme technologique utilisant l'endonucléase Spo11
PathoQuest	Institut Pasteur	Diagnostic des infections sévères	Plateforme NGS
Safe Orthopaedics		Implants dans la chirurgie du rachis	Dispositifs médicaux

Tableau 10 : création de sociétés sur Kurma Biofund I

2 Un modèle qui se maintient et de développe au fur et à mesure des années

2.1 Profiter de la volonté du gouvernement de valoriser la recherche fondamentale

En 2010, le gouvernement français décide dans le cadre des Investissements d'Avenir via l'Agence National de la Recherche de créer les Sociétés d'Accélération du Transfert de Technologies. Sur le milliard d'euros du Fonds National de Valorisation, 900 millions vont être dévolus à la création des 14 SATT sur une période de 10 ans.

L'objectif est très clair, « accroître l'efficacité du dispositif français de valorisation de la recherche publique et améliorer significativement ses résultats, que ce soit sous forme de brevets et autres titres de propriété intellectuelle, de partenariats industriels, de création d'entreprises ou en facilitant la mobilité des chercheurs ».

Les SATT vont permettre de simplifier les démarches administratives, mieux émailler le territoire, professionnaliser l'activité de valorisation et plus généralement mieux renforcer l'innovation et la compétitivité de la France (118).

Aujourd'hui, les membres de Kurma Partners président au comité de sélection des projets de trois SATT : la SATT Conectus, la SATT IDF Innov, la SATT Nord. Cela permet bien sûr d'identifier en exclusivité les projets innovants mais aussi de mettre en place des programmes de maturation en étroite collaboration avec les SATT afin d'atteindre un stade propice à la création de société. Les SATT ont la capacité d'investir jusqu'à plusieurs centaines de milliers d'euros dans des projets (119) permettant ainsi de valider une technologie encore trop immature pour une création de société.

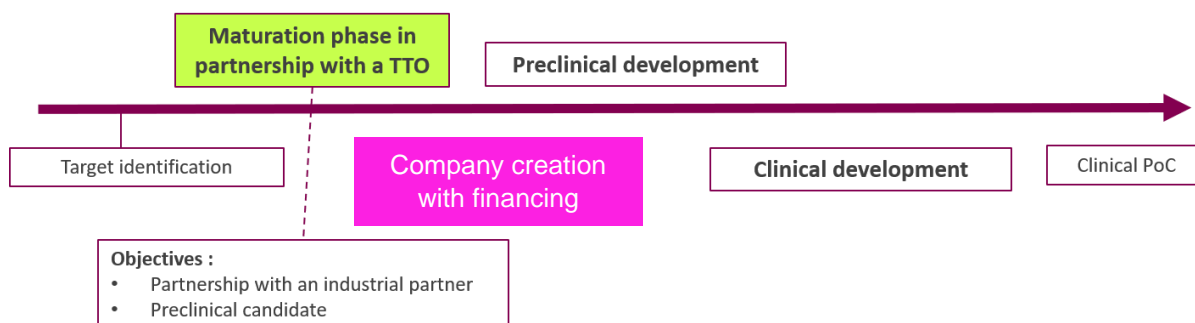


Figure 32 : programme de maturation et d'accompagnement de Kurma Partners en partenariat avec un office de transfert de technologie

2.2 Levée de Kurma Biofund II

Kurma Biofund II est un fonds de 55 millions d'euros levé en 2012 et constitué d'un portefeuille de 11 sociétés dont 4 créations. Le fonds a été investi à hauteur de 40% dans des créations de sociétés. De plus, l'objectif du fonds était d'accompagner des sociétés ciblant les maladies rares (plus de 80% des investissements).

2.2.1 Les maladies rares

Une pathologie est définie comme rare (119) si :

- Elle touche moins de 200,000 personnes aux USA (basé sur une population de 314 millions)
- Elle touche moins de 250,000 personnes en Europe (basé sur une population de 514 millions)
- Elle touche moins de 50,000 personnes au Japon (basé sur une population de 128 millions)

Le marché des maladies rares est supposé doubler entre 2016 et 2022 pour atteindre \$209 milliards, ce qui en fait le secteur le plus dynamique de l'industrie pharmaceutique avec une croissance de plus de 11% par an (120).

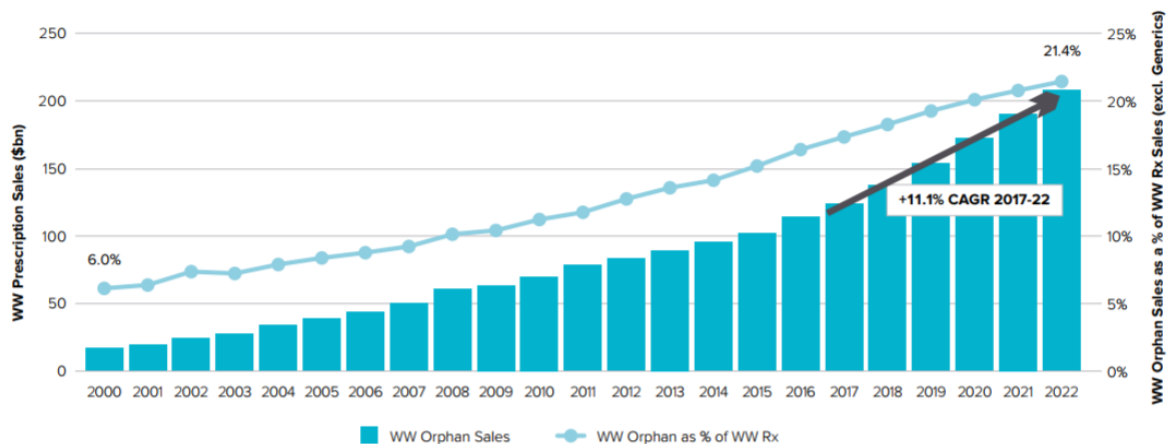


Figure 33: Prédiction des ventes et des prescriptions de médicaments orphelins sur la période 2000-2022

Source: Evaluate Pharma, orphan report 2017

Les traitements pour les maladies rares représenteront 21.4% des prescriptions en 2022 (excluant les génériques). Cette croissance s'explique par le nombre croissant de médicaments enregistrés ces dernières années en tant que médicament orphelin.

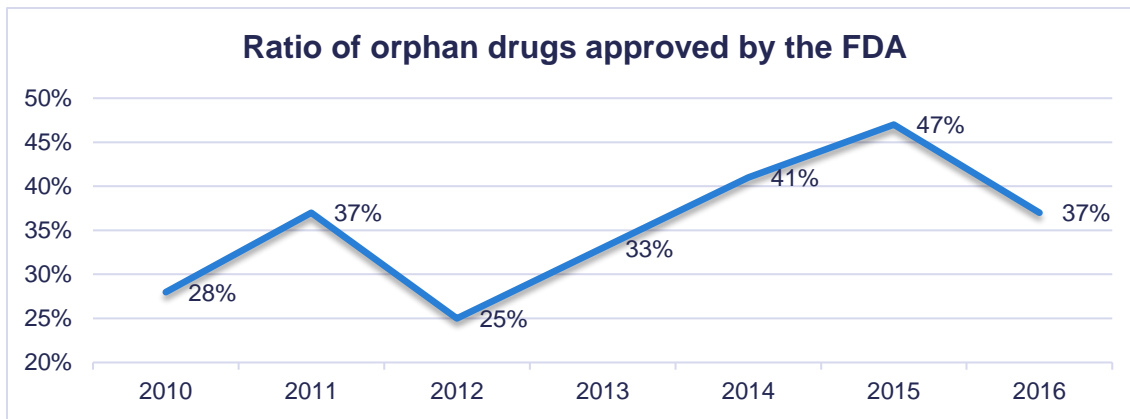


Figure 34 : Médicaments orphelin approuvés sur l'ensemble des médicaments approuvés par la FDA

Source : FDA

Cette croissance s'explique aussi par le prix qui peut être négocié environ 5,1 fois plus en 2016 que pour les autres classes de médicaments.

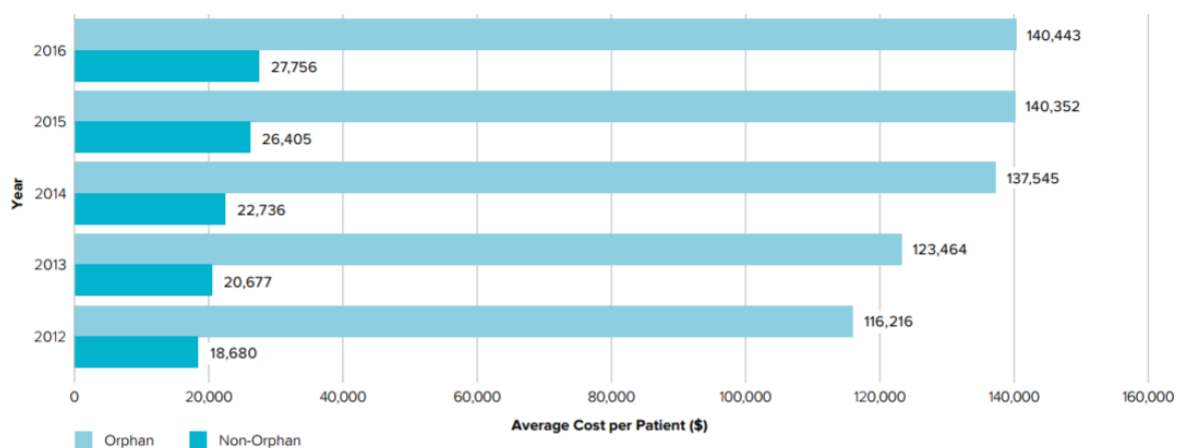


Figure 35: Prix moyen par patient entre 2012 et 2016

Source: Evaluate Pharma , orphan report 2017

On observe une corrélation entre le prix du traitement et le nombre de patient. En effet, plus la population est faible, plus le prix est élevé, en atteignant \$500,000 par patient pour le Soliris®. Le 4 janvier 2018, la société Spark Therapeutics a révélé un prix de \$850,000 pour le Luxturna, médicament de thérapie génique contre la dégénérescence héréditaire de la rétine. Ceci a pour but d'encourager les laboratoires pharmaceutiques à développer des traitements malgré la faible population visée.

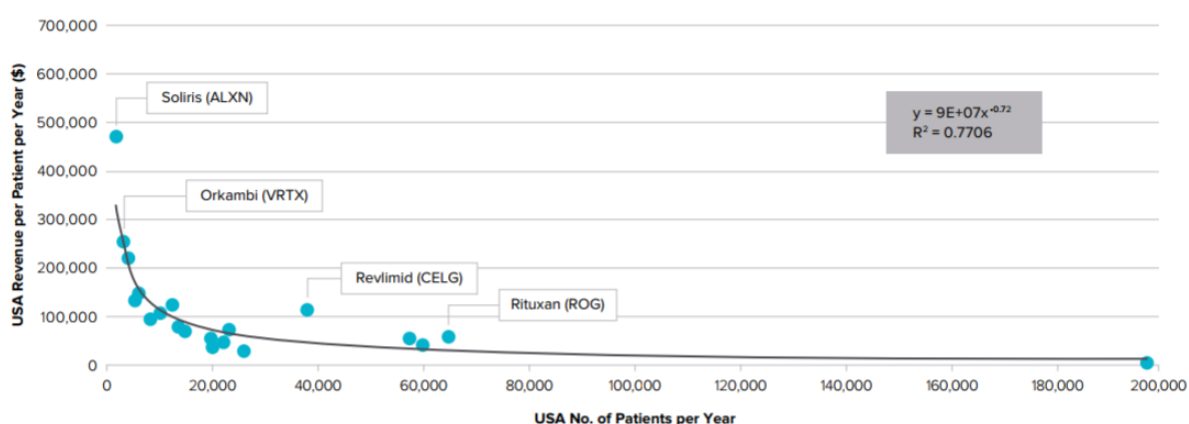


Figure 36: Revenus par patient VS nombre de patients traités en 2016

Source: Evaluate Pharma, orphan report 2017

Il s'agit donc d'un environnement attractif attirant de plus en plus d'investisseurs et présentant de belles sorties avec des deals pouvant dépasser le milliard de dollar.

Acquisitions		
Target company	Buyer	Total Deal Value (\$Bn)
		0.8
		0.15 (upfront)
		0.1 (upfront)
		1.5
		5.9
Significant fundraisings in Europe		
Company	Amount (\$Mn)	Indication
	32.3	Hyperoxaluria
	33	Gene therapy for orphan diseases
	19	Gene therapy for ophthalmic diseases
	80	Rare neuromuscular and lysosomal storage diseases

Figure 37 : Montant des acquisitions de sociétés développant des médicaments orphelins

Source : CheckOrphan

Profiter d'un écosystème plus concentré et connecté :

Etant donné le faible nombre de patients, ces derniers sont souvent regroupés dans des centres de référence et de compétences spécialisées.

En France, 132 centres sont labélisés « Centre de Référence Maladies Rares ». Leurs missions sont « d'assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des personnes souffrant d'une maladie rare en France ». Ils sont organisés autour d'équipes spécialisées, définissant une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social (121).

Les associations de patients sont aussi très importantes dans les maladies rares. Elles tiennent des registres de patients et peuvent collaborer avec les sociétés de biotechnologies pour faciliter leur recrutement de patients dans les essais cliniques. Des associations comme l'AFM (l'Association Française contre les Myopathies) qui réussissent à lever jusqu'à 100 millions d'euros par an, la « Michael J. Fox Foundation » ou encore la « Jerry Lewis Foundation » réunissent également plus de 60 millions de dollars par an et ont permis de soutenir des dizaines d'études cliniques et de travaux de recherche fondamentale indispensables à la compréhension de ces pathologies.

Profiter d'une réglementation avantageuse :

Pour une société, développer un médicament orphelin présente plusieurs avantages. Elle réduit ses coûts de développement, elle bénéficiera aux USA de 50% de crédits d'impôts sur ses coûts de recherche et développement. Elle recevra également des subventions et la possibilité d'obtenir un *Priority Review voucher Program* donnant droit à une revue complète du dossier par la FDA pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 6 mois au lieu de 18 mois (période standard). Ce *voucher* peut aussi être vendu et les montants oscillent entre 50 et 350 millions de dollars (122). Le 19 décembre 2017, Ultragenyx, société américaine a vendu son *Priority Review Voucher* pour \$130M à Novartis.

La société aura aussi le droit à une exclusivité de marché pendant 7 ans à partir de l'AMM aux USA et 10 ans en Europe.

2.2.2 Continuer à développer les partenariats académiques

La relation avec les partenaires académiques est très importante. Cette relation de confiance et de travail permet d'identifier des innovations scientifiques disruptives et de les transformer en produits pharmaceutiques.

Afin de pouvoir valider les étapes critiques du projet comme la compréhension du mécanisme d'action, la preuve d'efficacité *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*, il est important de travailler avec des équipes translationnelles. La recherche translationnelle se développe à proximité du patient et pour cela ce sont souvent des équipes composées de médecins-cliniciens, chercheurs, doctorants, techniciens afin de produire des applications concrètes à partir de connaissances fondamentales (123).

2.2.3 Partager les risques avec un partenaire industriel

Lorsque les projets sont très peu matures, au début d'un programme de *drug discovery*, il est important de pouvoir compter sur l'expertise et l'expérience d'un partenaire industriel qui va travailler en étroite collaboration avec l'équipe de recherche académique.

Les compétences sont partagées, l'équipe scientifique académique possède l'expertise de la cible, la compréhension du mécanisme d'action, l'accès aux tissus humains, aux modèles animaux, aux tests biologiques... Elle travaille sur la cible ou sur la maladie depuis plusieurs années.

De l'autre côté, l'industriel a développé une expertise dans un type de technologie bien précis et a des programmes avancés à des stades cliniques. Par exemple, la société Spark Therapeutic (124) a une expertise très forte dans la thérapie génique grâce à sa technologie d'*adeno-associated virus* (AAV). La société a enregistré en décembre 2017 un produit dans la dégénérescence héréditaire de la rétine et développe plusieurs programmes en clinique dans l'hémophilie de type A, de type B et la choroidérémie.

D'autres sociétés comme IONIS Pharmaceuticals ont de l'expertise et de la propriété intellectuelle sur des technologies d'oligonucléotides anti-sens (125). Leur produit Spinraza®, développé en collaboration avec Biogen, a été enregistré par la FDA en décembre 2016 (126).

Travailler en étroite collaboration avec un partenaire industriel permet d'aller plus vite dans la recherche et le développement mais aussi de partager les risques financiers.

Dans le cas de la société française TxCell, le comité de direction a décidé en 2016 de fermer l'usine de Besançon, site de production de produits de thérapie cellulaire et de travailler par la suite en sous-traitance. Effectivement, l'usine avait été suspendue temporairement en juin 2015 suite à de possibles risques de contamination microbienne (127,128). La société se concentre aujourd'hui sur « ses activités principales et à forte valeur ajoutée, à savoir la recherche, le développement clinique et les partenariats stratégiques » et sous-traitera aux CMO (*Contract Manufacturing Organization*), avec des capacités et des savoir-faire compatibles avec les exigences requises pour ce type de production complexe ».

2.2.4 Exemples de création de sociétés sur Kurma Biofund II

2.2.4.1 Dynacure

Dynacure est une société ciblant les myopathies centro-nucléaires. Cette pathologie n'a à ce jour aucun traitement et dans la forme la plus sévère, les patients décèdent dans les premières années de vie.

Le projet est issu des travaux du laboratoire de Jocelyn Laporte à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire à Strasbourg. Jocelyn Laporte est recensé premier du classement « myopathie centro-nucléaire » selon le logiciel SCI-BRAIN (129).

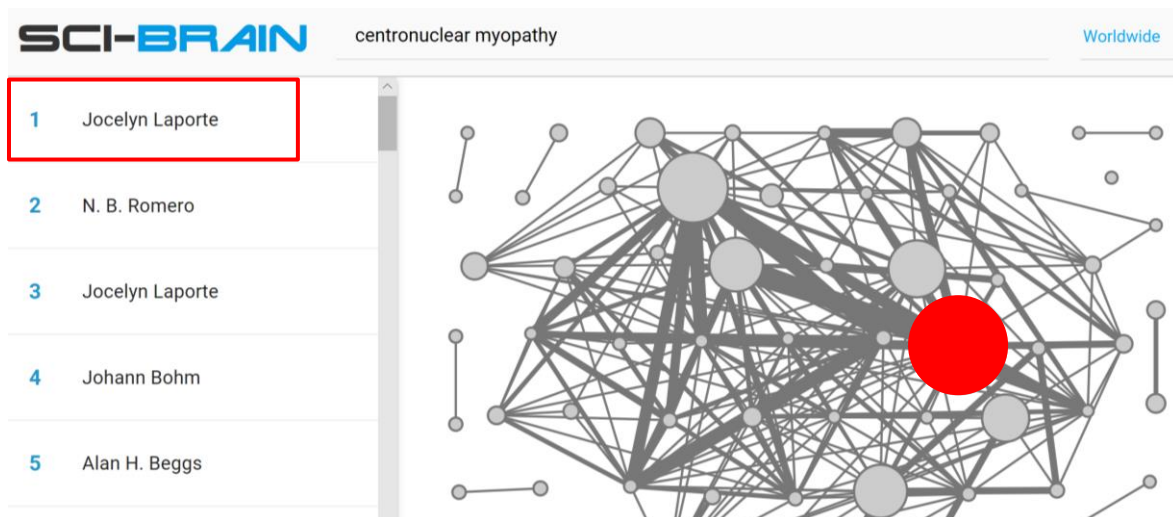


Figure 38: Recherche des KOLs dans l'indication « myopathie centro-nucléaire »

Source: SCI-BRAIN

Le laboratoire de Jocelyn Laporte est un laboratoire de recherche fondamentale qui possède un accès privilégié aux malades et aux cliniciens. Le projet de découverte de médicament basé sur l'inhibition de la dynamine 2, découverte par le laboratoire a été soutenu financièrement par la SATT Conectus dès 2013. En parallèle, IONIS Pharmaceuticals, société américaine spécialisée dans le développement d'oligonucléotides antisens a travaillé avec l'équipe scientifique sur le projet pour fournir des oligonucléotides antisens inhibant la dynamine 2.

L'équipe a ainsi pu démontrer dans des publications (130) de grande qualité, notamment Nature Communications la validité de l'approche scientifique, des effets dose-réponses, des résultats d'efficacité spectaculaires chez la souris.

Ces résultats ont permis de recruter une équipe de management expérimentée afin de prendre le relais sur le développement de la société.

En novembre 2017, Dynacure a annoncé la sélection de son candidat clinique pour le traitement des myopathies centro-nucléaires (131).

2.2.4.2 Step Pharma

Step Pharma est une société issue de l'Institut Imagine développant des inhibiteurs d'une enzyme CTPS1, responsable de l'expansion clonale des lymphocytes T. Cette enzyme a été découverte dans le laboratoire de Sylvain Latour et du Professeur Alain Fischer. Cette enzyme a un rôle clé dans l'immunomodulation (132).

Step Pharma est une joint-venture entre Kurma Partners, l'Institut Imagine et Sygnature Discovery, société basée à Nottingham spécialisée dans la *drug discovery* de petites molécules.

En novembre 2017, la société annonce un tour de table de 14.5 millions d'euros pour continuer le programme préclinique en immuno-modulation (133).

2.2.4.3 Imcheck Therapeutics

Imcheck Therapeutics est une société créée en 2015, basée sur les travaux du laboratoire du Professeur Daniel Olive à l'Institut Paoli-Calmette à Marseille (IPC, CNRS, INSERM, AMU). La société développe de nouveaux anticorps monoclonaux *checkpoint inhibitors* comme le Keytruda® du laboratoire pharmaceutique Merck.

La société collabore étroitement avec Boehringer Ingelheim Venture Fund qui partage son expérience et son expertise dans la production et le développement d'anticorps monoclonaux (134).

En mai 2017, Imcheck Therapeutics lève 20 millions d'euros avec Boehringer Ingelheim Venture Fund, Kurma Partners, Idinvest, Gimv et LSP pour développer son *pipeline* et rentrer en clinique début 2019 (135).

L'immuno-oncologie est un secteur en croissance qui atteindra plusieurs dizaines de milliards de dollars. Ci-dessous, les projections de vente des anti-PD1 et anti-PD-L1.

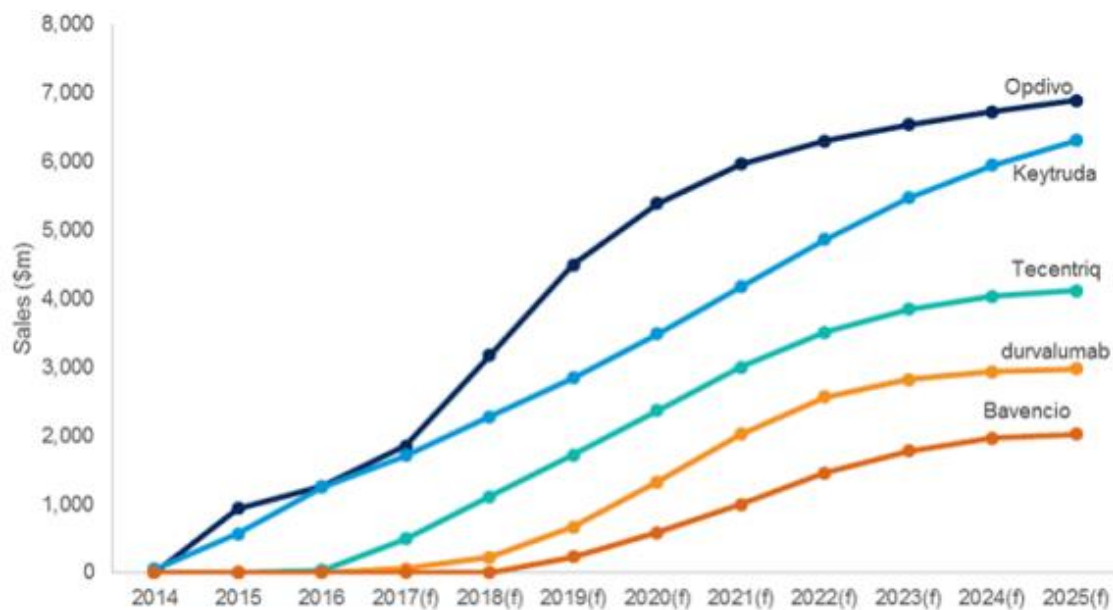


Figure 39: marché de l'immuno-oncologie entre 2014 et 2025

Source: datamonitor healthcare, forecast analysis, 2017

2.3 Levée de Kurma Diagnostics

Kurma Diagnostics est un fonds d'investissement de 35 millions d'euros levé en mai 2015. Il est investi dans le domaine du diagnostic au sens large allant des kits de diagnostic *in vitro*, aux technologies de *monitoring* des patients, à la santé connectée (136). Les principaux investisseurs de Kurma Diagnostics sont Bpifrance, le Fonds Européen d'Investissement, BNP-Paribas et l'Institut Pasteur. De plus, environ 10 instituts académiques européens sont associés à ce fonds :

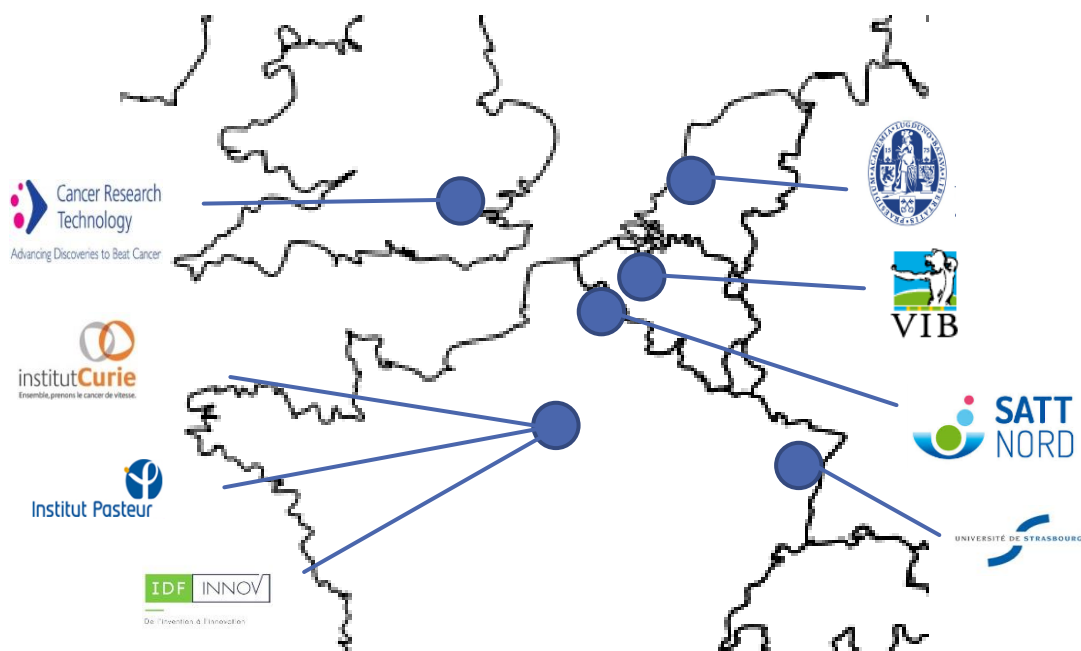


Figure 40: Partenaires stratégiques de Kurma Diagnostic

Le véhicule KDX Acceleration a été créé en tant qu'accélérateur virtuel du fonds Kurma Diagnostics. L'accélérateur investira dans 4 à 6 projets académiques afin de les porter, les transformer jusqu'à l'état de produits industriels. Ce modèle de création de valeur à partir d'actifs académiques très *early stage* reflète la stratégie globale de Kurma mais est légèrement différent de Kurma Biofund II. Effectivement, le fonds Kurma Biofund II ne peut pas investir dans des projets mais seulement dans des sociétés pour des raisons légales. Ici, le fonds Kurma Diagnostics peut directement investir dans des projets académiques. En effet, dans le cas du développement d'un produit unique (kit de diagnostic pour une seule pathologie), la création d'une société n'est pas justifiée. Ainsi, le financement par Kurma Diagnostics va permettre d'industrialiser ce kit (en partenariat avec un industriel) puis de le licencier à un acteur majeur du diagnostic sans passer par la création d'une société (137).

Aujourd'hui, trois projets provenant de différents centres académiques sont accélérés par KDX Acceleration :

- Institut Imagine : test cellulaire prédictif pour la sélection de donneurs afin de diminuer le risque de aGVHD dans les transplantations de cellules souches sanguines
- Institut Pasteur : test moléculaire pour le diagnostic et la surveillance de *Pneumocystis jirovecii* chez les patients immunodéprimés
- Cancer Research Technology: équipement d'isolation de cellules cancéreuses circulantes dans l'urine

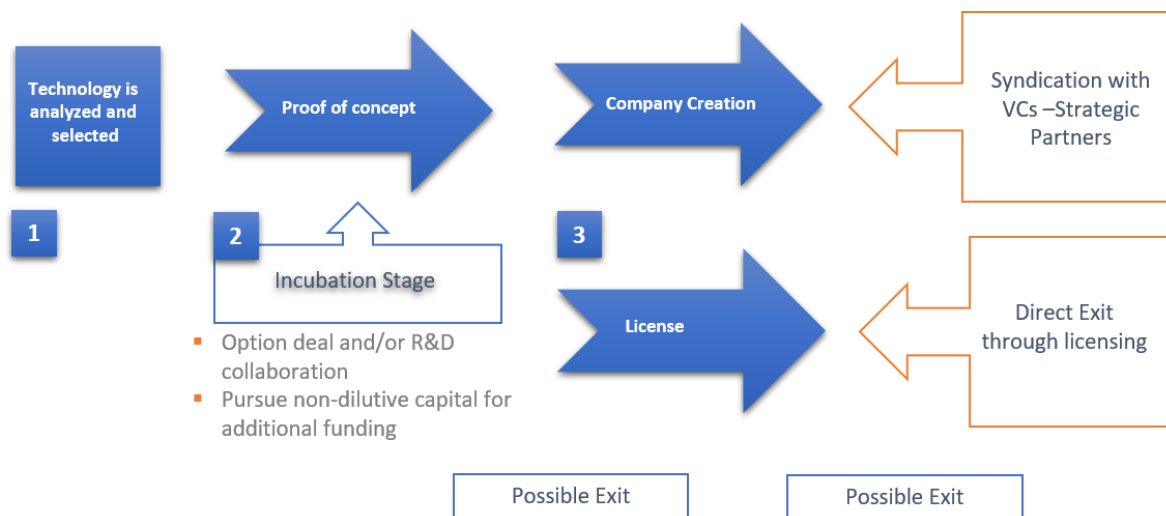


Figure 21: Approche de financement du modèle Kurma Diagnostic

3 Poursuite d'un modèle de création unique

3.1 Poursuivre les interactions avec les partenaires académiques et industriels

Afin de poursuivre la dynamique de créations de sociétés, il est primordial de pérenniser les relations avec les instituts de recherche et les cellules de valorisation. Cela est possible en participant aux comités de sélection et en prenant part aux évènements organisés par ces dernières mais également en se déplaçant régulièrement dans les instituts.

Il est aussi important de poursuivre les interactions avec les partenaires industriels spécialisés dans une technologie ou dans une aire thérapeutique bien spécifiques. Les contacts avec les départements de *Business Development* de ces sociétés sont à

entretenir lors d'évènements comme Bio Europe, Biotech Showcase, Bio Equity, China Bio Partnering Forum, BioPharma America (29) ou encore la J.P. Morgan Healthcare Conference qui a lieu une fois par an à San Francisco et qui réunit l'ensemble des acteurs des sciences de la vie (138, 139).

3.2 Profiter de fonds mandataires comme le Paris-Saclay Seed Fund pour identifier de nouveaux projets

Le Paris-Saclay Seed Fund a été lancé en janvier 2016 après un premier *closing* de 50 millions d'euros, levé auprès de Bpifrance, de souscripteurs académiques et individuels ainsi qu'auprès de grands groupes comme BNP Paribas, CHANEL, Cisco, Econocom, EDF, Orange, RATP. Il est dédié à l'investissement dans des startups d'étudiants, jeunes diplômés et chercheurs de l'Université Paris-Saclay et de ses membres (140). Le projet s'appuie sur plus de 10,000 chercheurs, 65,000 étudiants, 360 laboratoires et 10 incubateurs.

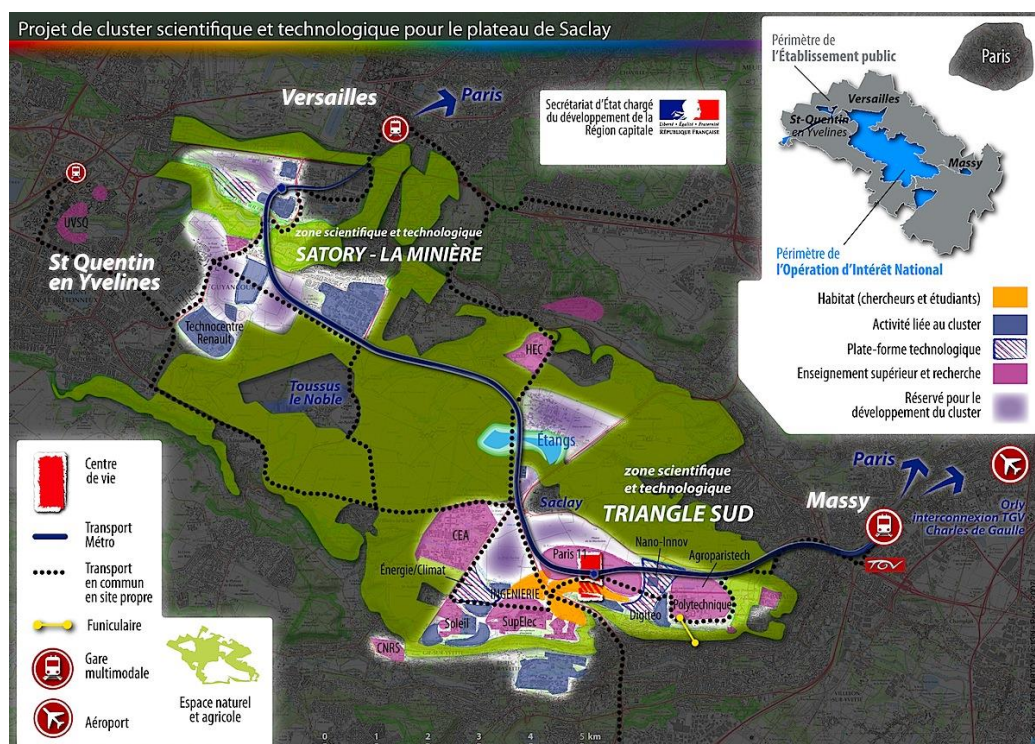


Figure 42: Innovation et recherche sur le plateau de Saclay

Source : Secrétariat d'Etat chargé du développement de la Région capitale

Grandes Ecoles	Centres de Recherche	Universités
Polytechnique	CEA	Université Paris-Sud
HEC	CNRS	Université de Versailles St- Quentin
CentraleSupélec	IHES	
Institut Mines Telecom	INRA	
ENS Cachan	INRIA	
Agro ParisTech	ONERA	
ENSAE ParisTech		
ENSTA ParisTech		
Institut d'Optique		

Tableau 11 : Instituts partenaires du fonds Paris-Saclay Seed Fund

30% de ces 50 millions d'euros seront dédiés à des investissements dans le secteur des sciences de la vie dont Kurma Partners a la gestion. Les 70% gérés par Partech Ventures sont dédiés aux technologies de l'IT et du digital.

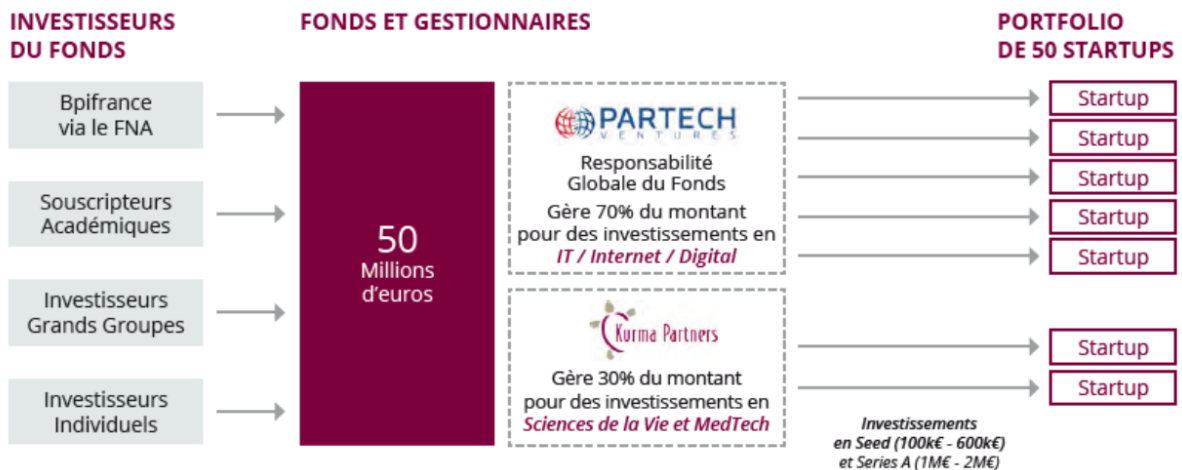


Figure 43: fonctionnement du fonds de Paris Saclay Seed Fund

Source : Université de Paris Saclay

Cette nouvelle opportunité de *sourcing* permet à Kurma d'augmenter son *dealflow* et de co-investir avec le fonds Kurma Diagnostics. D'ailleurs, les deux fonds ont déjà réalisé plusieurs investissements en commun :

- Cardiologs : solution d'analyse d'électrocardiogrammes par intelligence artificielle. La société a levée 6.4 millions d'euros en octobre 2017 (141)
- Feetme : semelles intelligentes et biomarqueurs numériques de syndromes neurologiques. La société a levée 2 millions d'euros en octobre 2017 (142)
- Damae Medical : dispositif médical optique offrant une analyse histologique numérique de la peau. La société a levée 2 millions d'euros en avril 2017 (143)
- Sensome : dispositifs médicaux connectés pour les maladies vasculaires. La société a levée 4.7 millions d'euros en juillet 2017 (144)

3.3 Identifier d'autres zones géographiques

Pour reproduire le modèle de création de sociétés dans d'autres pays, il faut que ces derniers présentent :

- ✓ Une recherche académique d'une grande qualité, diversifiée et dynamique (quantifiable par le nombre de dépôt de brevets)
- ✓ Peu de fonds positionné dans le très *early stage* ou la création de société afin d'avoir une réelle valeur ajoutée à l'environnement déjà existant (peu de concurrence directe)
- ✓ Des fonds investissant dans des projets plus matures et participer à des tours de financement importants pour atteindre une preuve de concept chez l'homme
- ✓ Un environnement entrepreneurial supporté par le gouvernement grâce à des aides

Au sein de l'Union Européenne, l'Allemagne semble être le parfait candidat, remplissant l'ensemble des critères cités ci-dessus.

Le pays possède en effet un large réseau de centres de recherche de très grande qualité comme l'Institut Max Planck à Cologne, le Centre de Médecine Régénérative à Dresde, l'Université de Tübingen ou d'autres. Les principaux centres sont centrés sur la région berlinoise, munichoise et au sud-ouest.

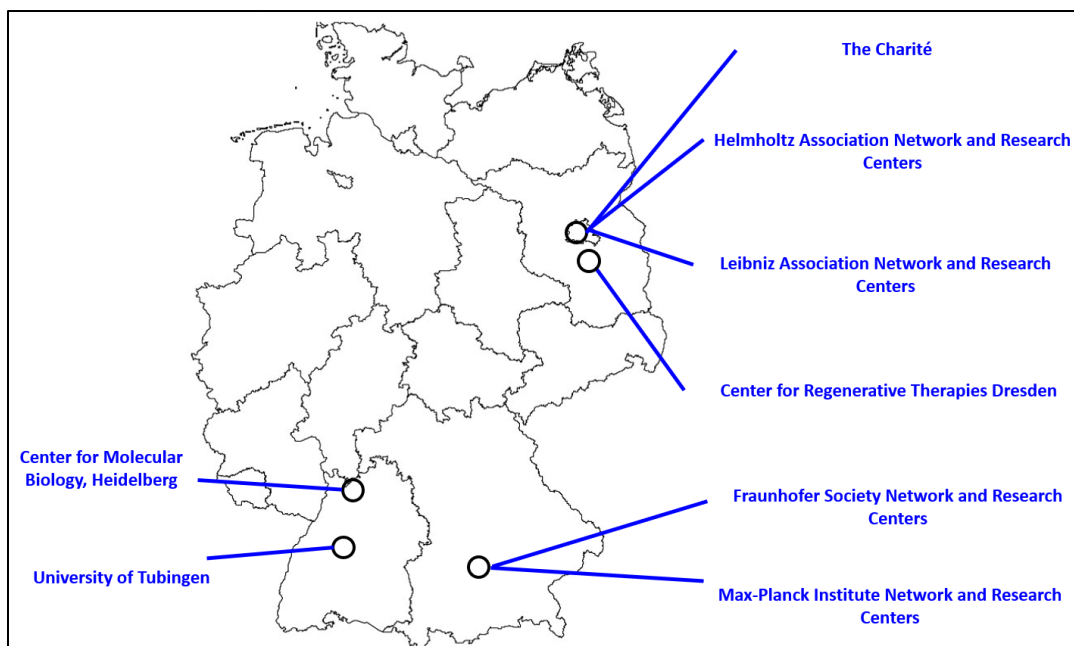


Figure 44: Centres de recherche en Allemagne

Source : www.germaninnovation.org

L'Allemagne est un pays très innovant qui dépose de nombreux brevets, second pays dans le monde en termes de dépôts de brevets devant le Japon et la France. L'Allemagne représente environ 40% des dépôts de brevets européens (145).

	2015	Change		2015	Change		2015	Change			
1	United States	42 692	16.4%	18	Chinese Taipei	1 260	12.6%	35	Cayman Islands	119	-20.7%
2	Germany	24 820	-3.2%	19	Israel	1 100	5.0%	36	Slovenia	118	-5.6%
3	Japan	21 426	-3.1%	20	Australia	819	3.9%	37	Virgin Islands, British	111	0.0%
4	France	10 781	1.6%	21	Ireland	582	-6.4%	38	Hungary	99	-13.2%
5	Netherlands	7 100	3.3%	22	India	574	6.1%	39	South Africa	98	-12.5%
6	Switzerland	7 088	2.6%	23	Poland	568	17.8%	40	Greece	86	-9.5%
7	Korea, Republic of	6 411	4.0%	24	Norway	512	-3.2%	41	Malta	85	37.1%
8	China	5 721	22.2%	25	Turkey	447	10.9%	42	Bermuda	77	8.5%
9	United Kingdom	5 037	5.7%	26	Luxembourg	404	-11.0%	43	Hong Kong	74	184.6%
10	Italy	3 979	9.0%	27	Singapore	391	7.4%	44	Mexico	68	23.6%
11	Sweden	3 839	-0.9%	28	Liechtenstein	371	33.5%	45	Barbados	66	-42.1%
12	Belgium	2 041	5.9%	29	Russian Federation	230	10.0%	46	Malaysia	56	5.7%
13	Finland	2 000	-8.3%	30	Czech Republic	213	27.5%	47	Slovakia	48	84.6%
14	Austria	1 992	1.4%	31	New Zealand	188	4.4%	48	Iceland	45	7.1%
15	Denmark	1 930	-2.7%	32	Brazil	187	-10.1%	49	Lithuania	39	62.5%
16	Canada	1 645	-3.7%	33	Saudi Arabia	182	-37.2%	50	Cyprus	37	-15.9%
17	Spain	1 527	3.8%	34	Portugal	137	21.2%				

Figure 45: nombre de dépôt de brevets en 2016

Source: European Patent Office

C'est aussi un des pays des plus innovants en Europe selon la Commission Européenne (146) en prenant en compte plusieurs variables comme l'entrepreneuriat, les partenariats d'innovation publics-privés, l'attractivité de la recherche.



Figure 46: Classement européen des pays les plus innovants en 2017

Source: European Commission, European Innovation Scoreboard 2017

Ces centres prestigieux sont localisés dans les mêmes zones géographiques que les incubateurs (Annexe 6), favorisant les interactions et la mise en contact avec les investisseurs. Ces incubateurs ont déjà permis l'émergence de succès comme la société Oncotest revendue à Charles River (147), la société Affimed ou encore la société Geneart acquise par Thermo Fisher.

Les cellules de valorisation sont aussi très dynamiques en Allemagne. Elles sont réparties à proximité des centres de recherche afin d'être au plus près des chercheurs.

La plus dynamique d'entre elles est Ascenion. Cette cellule de valorisation dépose plus de 100 brevets par an, a soutenu la création de plus de 90 startups et a généré des dizaines de millions de revenus issus des contrats préétablis (148).

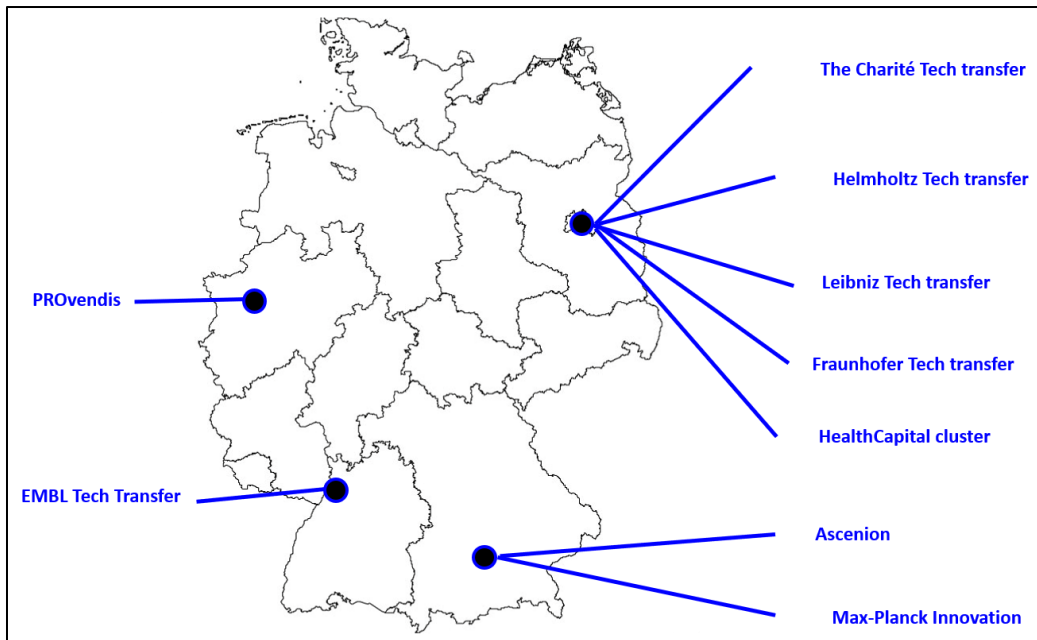


Figure 47: cellules de valorisation en Allemagne

Source : www.germaninnovation.org

Dans un tel environnement, il est important d'être soutenu par des investisseurs comme en Allemagne à travers des fonds nationaux et internationaux. Les premiers permettent souvent de détecter les projets très tôt et d'investir à des stades précoces.

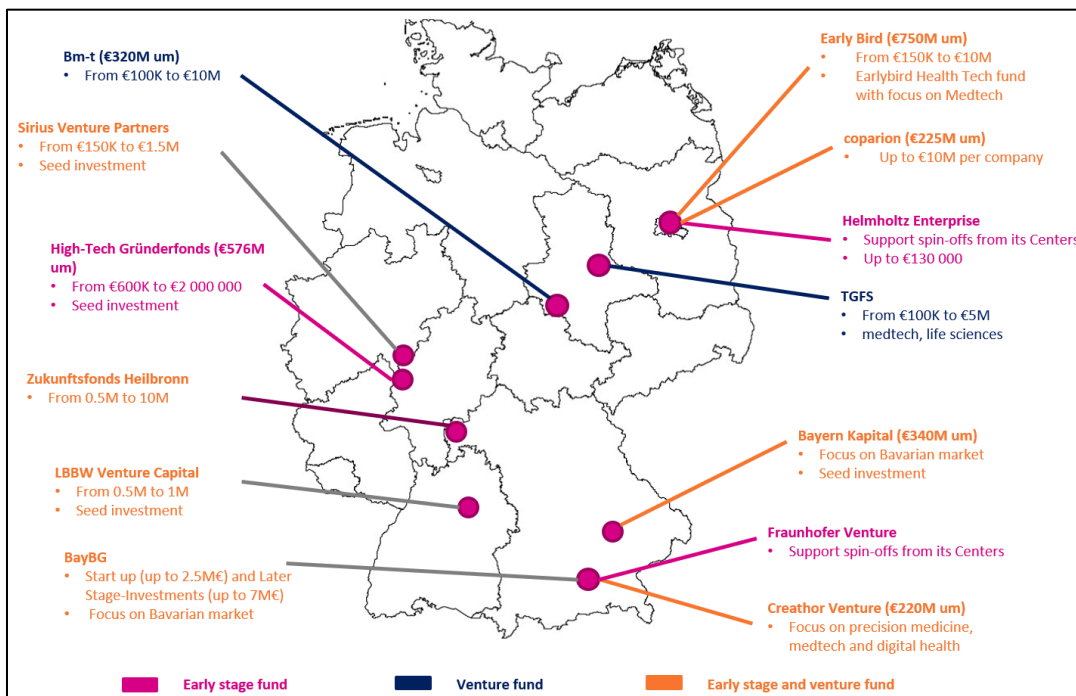


Figure 48: investisseurs allemands présentant une partie de leur activité en science de la vie

Ensuite, les fonds internationaux prennent le relais pour financer des sociétés plus matures ou lors de tours de financement plus élevés (Annexe 7).

L'Allemagne présente un programme d'aides et un environnement entrepreneurial favorable à la création de sociétés dans les sciences de la vie.

Plusieurs programmes d'aides existent pouvant apporter jusqu'à 2 millions d'euros de subventions dans la société (149, 150, 151).

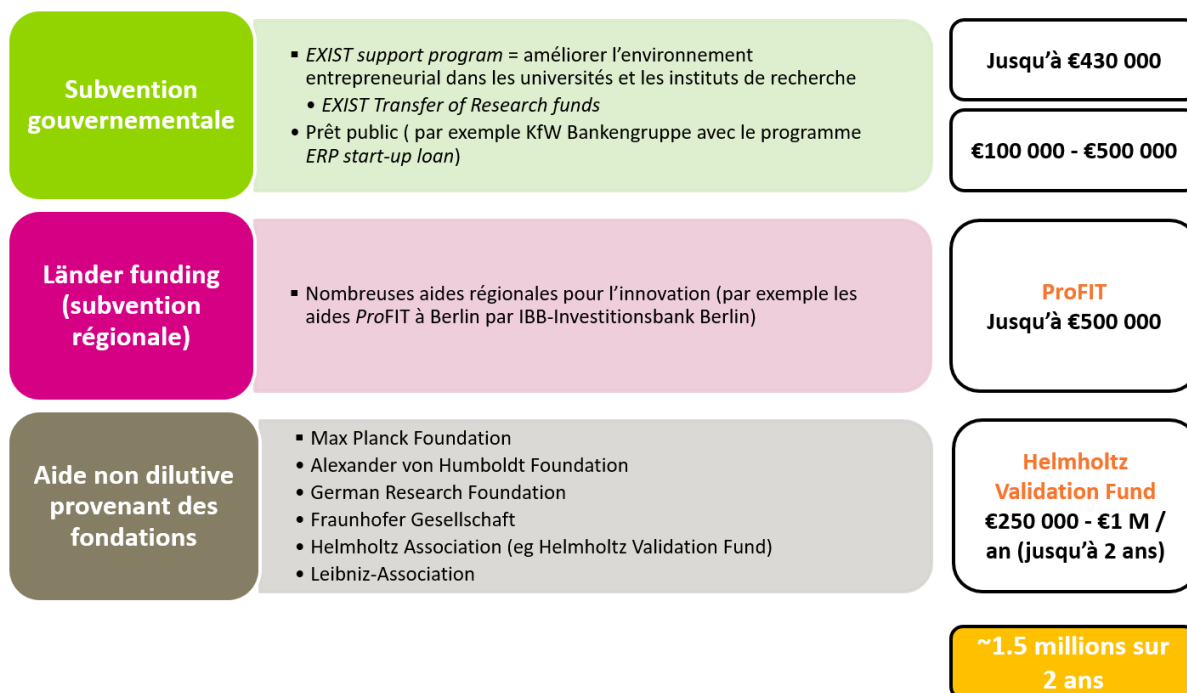


Figure 49: programmes d'aides à la création de sociétés early stage en Allemagne

Pour toutes ces raisons l'Allemagne apparaît comme un pays dynamique, entrepreneurial, d'une grande richesse académique avec un réseau d'investisseurs pouvant soutenir des tours de financements internationaux.

3.4 Profiter des nouveaux secteurs en plein essor comme la e-santé

Le marché de la e-santé est un marché en pleine croissance en France et dans le monde. Le marché français est estimé à plus de 3 milliards d'euros en 2016 et dans le monde à plus de 73 milliards de dollar (152).

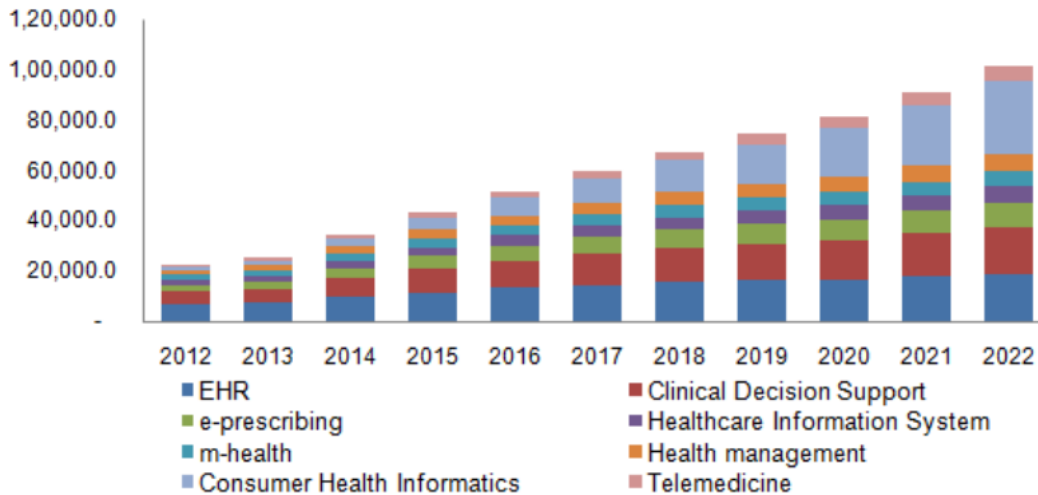


Figure 50 : marché de la e-santé aux USA 2012-2021 (USA Million)

Source : Global Industry Report, 2022

Le taux de croissance peut atteindre 25% par an dans des certains sous-secteurs comme la m-santé (153). La m-santé regroupe par exemple les objets connectés, les capteurs, les textiles intelligents, les applications santé et bien-être. Les autres secteurs sont la télémédecine comprenant la télésurveillance, le téléconseil, la téléexpertise, la téléconsultation ou encore la régulation médicale (154). Il y a aussi la télésanté avec les services de santé en ligne, les formations, les réseaux sociaux, les dossiers médicaux personnels et les messageries sécurisées.

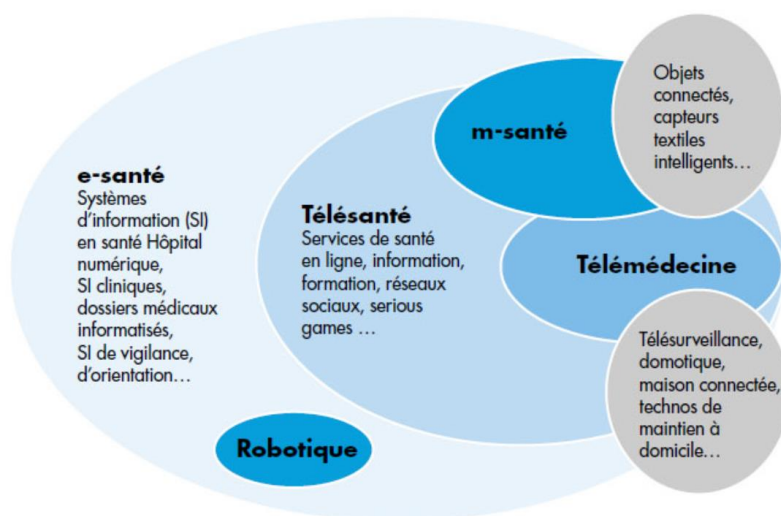


Figure 51 : Les différents secteurs de la e-santé

Source: Agence Régionale de Santé de Bourgogne Franche Comté

D'après l'Organisation mondiale de la santé, la e-santé se définit comme « les services du numérique au service du bien-être de la personne » ou encore « l'utilisation des outils de production, de transmission, de gestion et de partage d'informations numérisées au bénéfice des pratiques tant médicales que médico-sociales » (155).

Aujourd'hui, plusieurs problématiques demeurent et empêchent le secteur de véritablement s'imposer comme un secteur d'investissement classique. Le principal obstacle est le manque de réglementation de la part des états. L'absence de remboursement, le manque de modèles économiques ou de recul sur les résultats d'efficacité sont aussi des freins (152).

Cependant, le besoin de suivre les patients avec des maladies chroniques comme le diabète, l'hypertension en fait un sujet d'actualité et de croissance. L'application MyDiabby permet de suivre et analyser les données de glycémie, d'insulinothérapie, d'activité physique pour les patients diabétiques type 1, 2 ou gestationnel. L'application transmet au médecin habituel les données collectées et traitées pour un suivi sur demande et une meilleure prise en charge (156).

La e-santé permet de désengorger les systèmes de soin, diminuant le temps d'attente à l'hôpital ou mieux suivre les patients en ambulatoire. En 2015, l'application Doctr est lancé au Canada. Elle publie en temps réel le taux d'occupation des urgences au Québec et le temps d'attente des urgences dans le reste du Canada. L'application est utilisée aujourd'hui par plus de 250,000 utilisateurs (157).

La e-santé permet aussi de suivre les patients sur de longues périodes afin de rendre un diagnostic plus complet et précis. La société Bioserenity développe des bonnets connectés afin de suivre l'activité électrique du cerveau des patients pendant plusieurs jours sans interruption (Annexe 8). A la différence d'un rendez-vous à l'hôpital ou le temps maximal est de quelques heures d'enregistrement, ici les durées peuvent dépasser 72h d'enregistrement. Le patient peut rentrer chez lui et les chances d'observer des anomalies électriques sont beaucoup plus élevées (158).

Enfin, la e-santé peut être une solution pour lutter contre les déserts médicaux avec des plateformes de télésurveillance ou téléconsultation comme MédecinDirect ou Medicitus.

En France, les sociétés développent principalement des objets connectés, des solutions de télémonitoring et des solutions de diagnostic assistées par ordinateur. Au total, plus de 130 startups françaises recherchent et développent (62%) et commercialisent (38%) des solutions e-santé en 2016 (159,160).

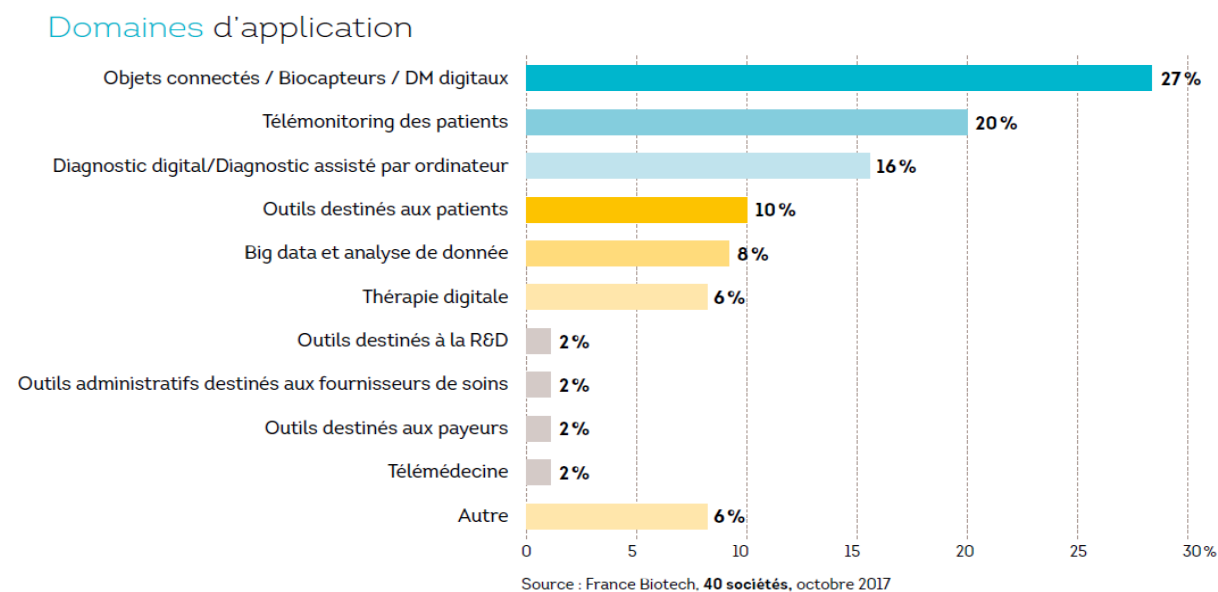


Figure 52 : Domaines d'application des sociétés e-santé françaises en 2016

Source: France Biotech, Panorama France Health Tech, 2017

La e-santé permet aussi de faire émerger des nouveaux outils thérapeutiques grâce au digital. En décembre 2017, le premier jeu vidéo a été soumis à la FDA dans le cadre du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). La société qui le développe, Akili Interactive Labs travaille en collaboration depuis plusieurs années avec les experts scientifiques, les cliniciens et l'agence américaine pour définir un cadre réglementaire et des critères d'efficacité clinique pour le produit.

L'étude clinique a été menée sur près de 400 enfants diagnostiqués TDAH. Les enfants ayant joué au jeu de la société ont amélioré leur attention par rapport aux enfants qui ont joué au jeu contrôle (jeu d'action classique). La société attend désormais l'autorisation de l'agence pour l'année 2018 (161)

La société Akili Interactive Labs est la pionnière dans ce domaine ultraspécialisé mais d'autres sociétés européennes se positionnent sur ce domaine. La société espagnole

Braingaze utilise les mouvements oculaires pour diagnostiquer le Syndrome d'hyperactivité avec déficit d'attention (162). La société française Tilak Healthcare développe des applications mobiles pour le suivi des pathologies chroniques comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge et la rétinopathie diabétique (163).

D'autres secteurs encore en balbutiement comme l'utilisation de la blockchain à des fins médicaux sont aussi en plein essor. La blockchain se définit comme « une technologie de stockage et de transmission d'informations, transparente (n'importe quel usager a accès aux données), sécurisée (le réseau est très difficile à pirater puisque toute donnée validée est impossible à modifier), et fonctionnant sans organe central de contrôle ». Elle est apparue en 2008 avec la crypto-monnaie « Bitcoin ». Elle constitue une base de données sécurisée contenant l'ensemble des échanges effectués entre les utilisateurs (164, 165).

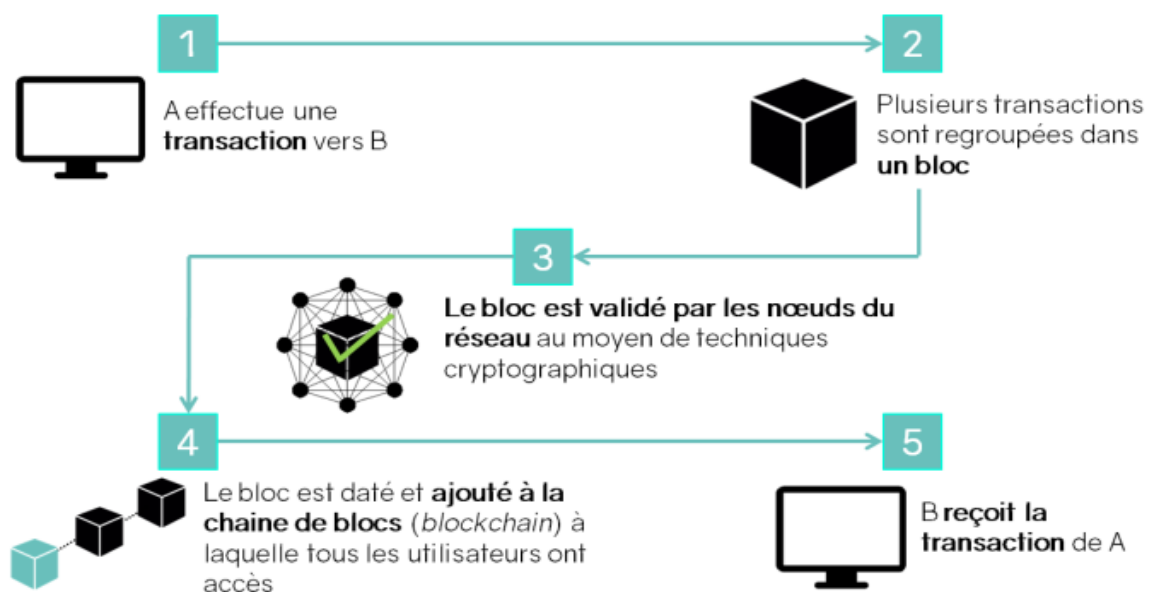


Figure 53 : fonctionnement de la blockchain

Source : Blockchain France

Le caractère décentralisé de la blockchain, couplé à sa sécurité et sa transparence permet d'autres applications que celles du domaine financier.

En effet, la santé est un champ d'exploitation à fort potentiel avec des débouchés dans la traçabilité des médicaments, la sécurisation des données de santé, la gestion des

données patients. Des dizaines de startups ont depuis été créées comme la société Medicalchain et patienttory qui « visent à redonner aux patients le contrôle de leurs données de santé ». Medicalchain utilise la blockchain pour améliorer la gestion et l'utilisation des dossiers médicaux personnels. Les différents acteurs de santé comme les médecins, laboratoires etc... pourront demander au patient l'autorisation d'accéder à son dossier médical qui leur donnera le droit d'accéder à une partie ou à l'ensemble de ses données pendant une durée définie (166). La santé digitale est en définitive un secteur en pleine expansion. \$1.6 milliards a été investi aux USA Q1 2018 versus \$909 millions l'année précédente d'après le rapport du fonds américain spécialisé en santé digitale Rock Health. En décembre dernier, BPI France a lancé le fonds « Patient Autonome » de € 50 millions dédié à la santé numérique (167).

3.5 Profiter de l'écosystème favorable pour consolider les pipelines plus tôt

Depuis 2016, 10 fonds européens dédiés aux sciences de la vie ont cumulativement levé plus de 1,7 milliard d'euros (Annexe 8). Ces levées récentes permettent de syndiquer des levées de fonds plus conséquentes. Désormais, de nombreuses sociétés très *early stage* lèvent plus de €20M lors des premiers tours. C'est le cas de Vivet Therapeutics qui a levé plus de €32M en 2016 en Series A. Cette source de financement apporte des moyens supplémentaires aux sociétés et permettent de consolider leurs *pipelines*. Elle permet aussi de changer rapidement la stratégie de la société si les résultats obtenus ne sont pas ceux espérés.

Le modèle de création de Kurma Biofund II, focalisé sur le développement d'un actif en partenariat avec un industriel a permis de maturer des projets et de créer trois sociétés. La maturation soutenue par des offices de transfert de technologies et le tour de financement d'amorçage par Kurma ont permis de valider ce travail si particulier. Ce dernier débouchant sur des Series A significatives financées par des investisseurs internationaux comme LSP, Pontifax ou GIMV. Ce modèle continuera d'évoluer en étendant les aires géographiques auxquelles il est appliqué (interactions avec des centres académiques non plus uniquement français mais européens) et en consolidant des pipelines d'actifs plus ambitieux dès le début de la maturation.

CONCLUSION

Depuis plusieurs années, les offices de transfert de technologies occupent un rôle croissant dans l'environnement scientifique européen. Les initiatives gouvernementales ont, quant à elle, favorisé la maturation de projets extrêmement risqués afin de les conduire à un stade finançable par certains investisseurs.

Dans un but commun de répondre au besoin de l'industrie pharmaceutique dans la recherche de nouveaux produits thérapeutiques innovants, les offices de transfert de technologies et les investisseurs en capital risque ont su collaborer afin de transformer des innovations scientifiques académiques en médicaments, et ce malgré des organisations et des stratégies souvent différentes.

Les objectifs à court-terme, les sujets de protection intellectuelle ou de management peuvent devenir des freins au travail collectif mais une étroite collaboration, des objectifs clairs entre les parties, un réseau d'experts encadrant le projet pour le structurer plus rapidement et efficacement sont des éléments indispensables au succès de ce modèle.

Plusieurs acteurs aux USA l'ont déjà appliqué. En Europe, certains investisseurs comme Kurma Partners ont réussi à établir un modèle unique de création de sociétés. Ce dernier repose sur une collaboration avec les offices de transfert de technologies permettant de détecter très tôt les avancées scientifiques de rupture, la structuration d'une équipe scientifique et de management pour suivre la maturation du projet et enfin la mise en place d'un partenariat avec des acteurs industriels afin d'accéder à une technologie déjà validée.

Ces deux dernières années plus de 600 millions d'euros ont été levés pour constituer des fonds d'investissements dédiés à des projets *early stage* dans le domaine de la santé. Comme le dit Bernard Gilly, fondateur de l'incubateur iBionext à Paris, « l'innovation doit remplacer ce qui existait avant ». Les partenariats publics et privés vont indéniablement évoluer à la fois dans leur structure et leur nombre permettant d'aller encore plus loin dans l'innovation et la collaboration entre structures de valorisation et investisseurs.

ANNEXES

1. Liste des SATT avec les partenaires publics associés

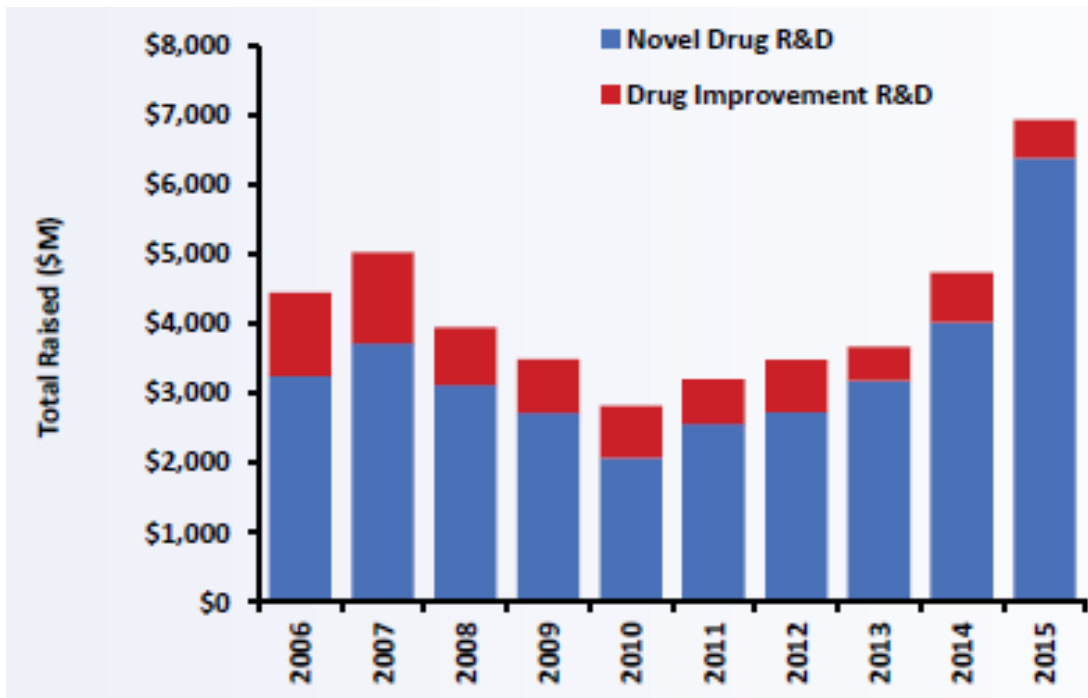
Nom	Région	Partenaires publics associés
Conectus Alsace	Alsace	École nationale du génie de l'eau et de l'environnement de Strasbourg, INSA Strasbourg, Université Haute-Alsace, Univ. de Strasbourg, INSERM, CNRS
Aquitaine Science Transfert	Aquitaine	PRES Univ. de Bordeaux, université de Pau et des Pays de l'Adour, CNRS, INSERM
SATT Grand Centre	Auvergne, Centre-Val de Loire, Limousin, Poitou-Charente	Centre Val de Loire Université, Clermont Université, PRES Limousin Poitou-Charentes, CNRS IRSTEA
SATT Grand Est	Bourgogne, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Lorraine	AgroSup Dijon, CNRS, ENSMM, INSERM, université de Bourgogne, université de Franche-Comté, université de Lorraine, UTBM, université de technologie de Troyes
SATT Ouest Valorisation	Bretagne, Pays de la Loire	Université de Bretagne Loire, CNRS, IRD
SATT Sud Est	Corse et PACA	Aix-Marseille Université, Centrale Marseille, INSERM, Univ. d'Avignon, Univ. de Corse Pascal-Paoli, Univ. de Nice Sophia Antipolis, Univ. de Toulon, CNRS, Assistance publique - Hôpitaux de Marseille, centre hospitalier universitaire de Nice
IDF INNOV	Île-de-France	INSERM, Univ. Paris-Est, Univ de Cergy-Pontoise, Sorbonne Paris Cité
SATT LUTECH	Île-de-France, Picardie	Sorbonne Universités
SATT Paris Saclay	Île-de-France	AgroParisTech, CEA, CNRS, Ecole centrale Paris-Supélec, ENS Cachan, École polytechnique, ENSAE ParisTech, ENSTA, HEC, IHES, INRA, INRIA, Institut Mines-Télécom, Institut d'optique, Univ. Paris-Sud, Univ. Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, INSERM
AxLR	Languedoc-Roussillon	CNRS, École nationale supérieure de chimie de Montpellier, INSERM, IRSTEA, Montpellier SupAgro, Languedoc-Roussillon Universités
Toulouse Tech Transfer	Midi-Pyrénées	CNRS, université de Toulouse
SATT Nord	Champagne-Ardenne, Nord-Pas-de-Calais, Picardie	Université Lille Nord de France, université de Picardie, université de Reims
Pulsalys	Rhône-Alpes	Université de Lyon, CNRS
Linksium	Rhône-Alpes	Univ. Grenoble-Alpes, CNRS, CEA, INRIA Rhône-Alpes, Institut polytech. de Grenoble, Univ. de Savoie Mont Blanc, CHU Grenoble, Europ. Synchrotron Radiation Facility, Grenoble École de management, Institut Laue-Langevin et IRSTEA Grenoble

2. Transactions récentes dans le secteur des biotechnologies (*upfront* et *milestone*)

Société cible	Acheteur	Upfront (\$Bn)	Milestone (\$Bn)	Indications	Date	Phase
NPS pharma	Shire	5,2			2015	
Auspex pharma	Teva	3,5		Huntington, Syndrome de Tourette	2015	
Scioderm	Amicus therapeutics	0,229	0,618	Épidermolyse bulleuse	2015	
Convergence pharma	Biogen	0,2	0,475	Névralgie du trijumeau	2015	Phase II
Trophos	Roche	0,12	0,35	Amyotrophie spinale	Jan 2015	
Baxalta	Shire	32			Fev 2016	
Synageva	Alexion	8,5		Maladie de Wolman	Fev 2016	
Scioderm	Amicus therapeutics	0,229	0,618	Épidermolyse bulleuse	Fev 2016	
Crealta	Horizon pharma	0,51		Goutte chronique chez des patients adultes réfractaires	Fev 2016	
ChemoCentryx	Vifor pharma	0,085		Maladies rénales	Mai 2016	
Serendex	Savara pharma	?		Protéinose alvéolaire pulmonaire autoimmune	Juin 2016	
MiaMed	Amicus therapeutics	0,0065	0,083	CDKL5 deficiency	Juillet 2016	
Raptor	Horizon pharma	0,8		Nephropathic cystinosis	Nov 2016	Approuvé
Bamboo therapeutics	Pfizer	0,15	0,495	Giant axonal neuropathy	Nov 2016	Phase I
Cormorant	BMS	0,095	0,425		Nov 2016	Phase I/II
Celator	Jazz pharma	1,5		AML	Nov 2016	Phase III
Dyax	Shire	5,9	0,646	Hereditary angiodema	Nov 2016	Phase III
Stemcentrx	AbbVie	5,8	4	Small cell lung cancer	2016	Phase I
Vtesse	Sucampo Pharma	0,2		Niemann-Pick type C	Avril 2017	Phase II/III
True North Thx	Bioverativ	0,4	0,425	Cold agglutinin disease, hemophilia, sickle cell disease	Mai 2017	Phase I
River Vision	Horizon pharma	0,145		Maladie de Basedaw	Mai 2017	Phase II

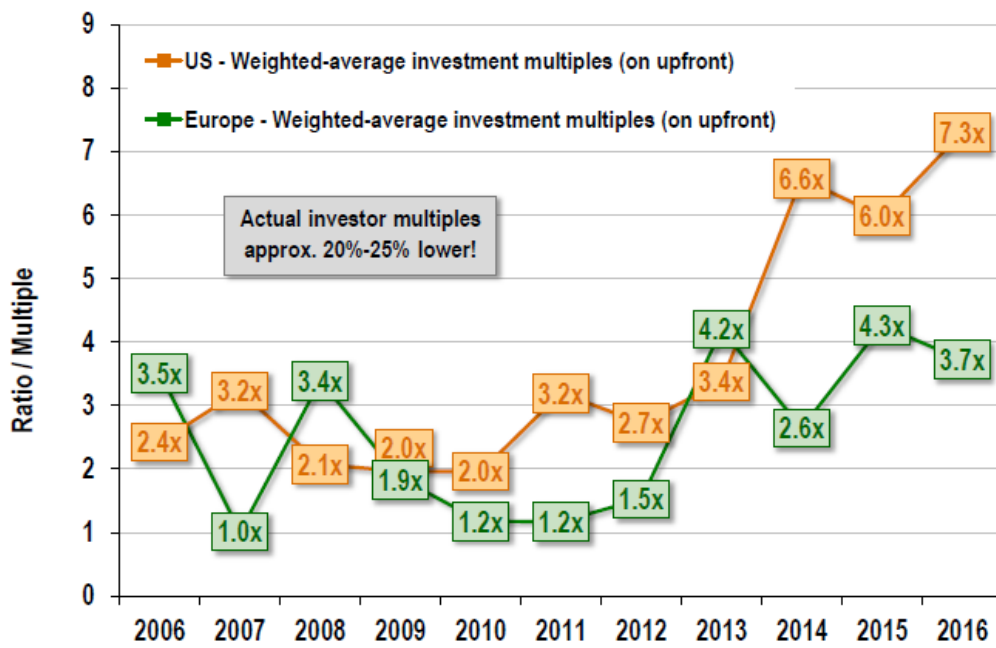
Source : Fierce Biotech

3. Investissement des capitaux risqués US Santé entre 2006-2015



Source : BIO Industry Analysis, 2016

4. Multiple aux USA et en Europe lors des transactions de sociétés de biotechnologies

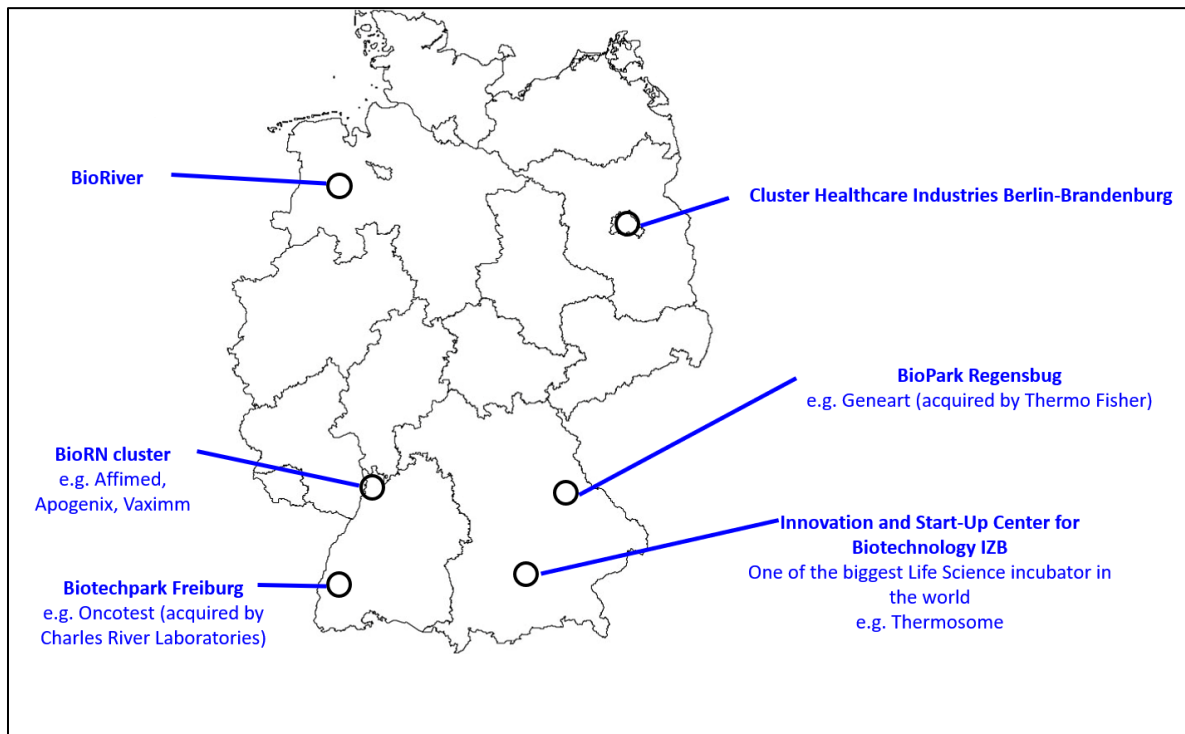


Source: HBM Pharma/Biotech M&A Report 2017

5. Acteurs notables du capital risque dans la santé

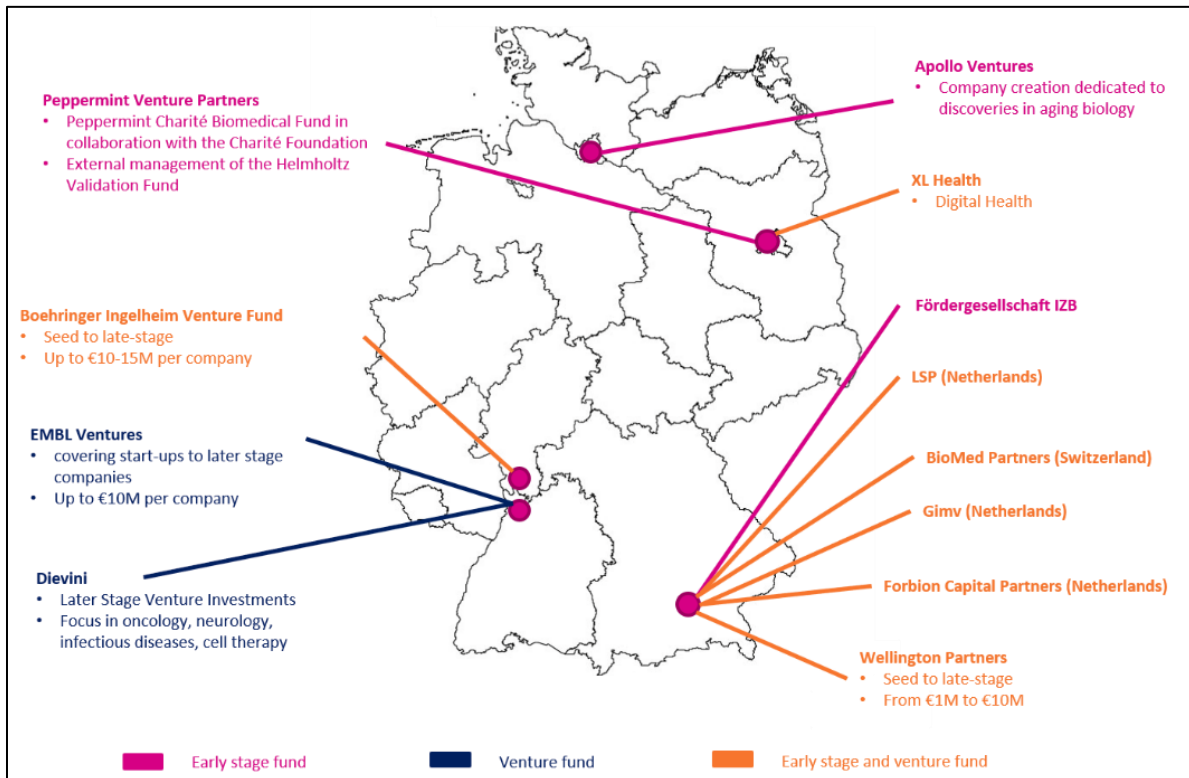
Nom	Loc.	Investissements notables
NEA	USA	Adaptimmune, Amicus Therapeutics, Nightstar, Therachon, Complexa
Orbimed	USA	Audentes, Dimension Therapeutics, Intercept, LogicBio, Rhythm
Versant	USA	CRISPR Therapeutics, Gensight, Reliant Pharmaceuticals, Jazz Pharmaceuticals,
Third Rock Ventures	USA	Agios, Bluebird Bio, Editas medicine, Sage Therapeutics, Voyager Therapeutics
Flagship Venture	USA	Agios, Moderna, Rubius therapeutics, Torque
F-Prime	USA	Adaptimmune, Blueprint Medicines, Compass Therapeutics, Dimension Therapeutics, Orchard Therapeutics,
Arch Venture	USA	Allozyne, Alynlam Pharmaceuticals, Bluebird Bio, Illumina, Juno Therapeutics
New Leaf Venture	USA	Dimension Therapeutics, EDGE Therapeutics, Harpoon Therapeutics, Alder Biopharmaceuticals
Sofinova	USA/France	Corwave, Gecko Biomedical, Enyo Pharma, Lysogene, ProQR Therapeutics,
Andera Partners	France	Complexa, LogicBio, MedDay, Sanifit, Chase Pharmaceuticals
Kurma Partners	France	AM Pharma, Xeltis, Zealand Pharma, Asceneuron, Imcheck Therapeutics
LSP	Pays-Bas	Imcheck Therapeutics, Orphazyme, ArgenX, Kiadis Pharma
Forbion	Pays-Bas	Allegra Therapeutics, AM Pharma, ArgenX, UniQure
Medixci Ventures	Suisse/UK	Genmab, Micromet, Padlock Therapeutics, Minerva Neurosciences
Abingworth	UK	CRISPR Therapeutics, Dicerna Therapeutics, Ablynx, Alynlam Pharmaceuticals
Sunstone	UK	Oxthera, Opsona Therapeutics, Vaximm, Orphazyme
GIMV	Belgique	Biom'up, Complix, Imcheck Therapeutics, Jenavalve
Ysios	Espagne	AM Pharma, Minoryx Therapeutics, Sanifit, Xeltis
Pfizer Ventures	USA	Blade Therapeutics, Complexa, EPIC Sciences, LODO Therapeutics, Mission Therapeutics

6. Incubateurs santé en Allemagne



Source : www.germaninnovation.org

7. Investisseurs allemands et européens spécialisés en science de la vie



8. Casque et tee-shirt connecté de la société Bioserenity



Source: *Site internet de Bioserenity*

9. Levée de fonds en Science de la Vie en Europe à partir de 2016

Societe de gestion	Nom	Pays	Date	Montant levé	Secteur d'investissement
EDRIP	Biodiscovery 5	France	Jan 2017	€370m	Sciences de la vie
Sofinnova	Sofinnova Capital VIII	France	Jan 2016	€300m	Sciences de la vie
Advent France	Advent France Biotechnology Seed-Fund I	France	Avril 2017	€60m	Sciences de la vie <i>early stage</i>
Bpifrance	Patient autonome	France	Déc 2017	€50m	e-santé
Medicxi	Medicxi growth	Royaume-Uni & Suisse	Juin 2017	\$300m	Sciences de la vie <i>late stage</i>
LSP	LSP 5	Pays-Bas	Juin 2016	\$280m	Sciences de la vie
Sunstone Partners	Sunstone Technology Fund IV	Royaume-Uni	Avril 2016	\$300m	Sciences de la vie
Forbion Capital Partners	FCF III	Pays-Bas	Avril 2016	\$208m	Sciences de la vie
Abingworth	Abingworth Clinical Co-Development Fund	Royaume-Uni	Jan 2016	\$105m	Sciences de la vie <i>late stage</i>
Ysios	Ysios BioFund II	Espagne	Oct 2016	€126m	Sciences de la vie

Source : Fierce Biotech

BIBLIOGRAPHIE

1. Association of University Technology Managers, *Chaînes de valorisation de résultats de la recherche universitaire recelant un potentiel d'utilisation par une entreprise ou par un autre milieu*, 2006.
2. Partners Healthcare, *Licensing and Technology Transfer for Life Science and Tech Companies*, 2017
3. SATT IDF INNOV, *catalogue de technologies en santé*, mai 2016
4. SATT Paris Saclay, *AMI « Valoriser dans les maladies rares en Ile de France »*, 2016
<https://www.satt-paris-saclay.fr/appeloffres/ami-maladies-rares-vf.pdf>
5. Université de Toulon, *Aide à la recherche – Valorisation*
<http://www.univ-tln.fr/-Aide-a-la-recherche-Valorisation-.html>
6. Université de Lyon, *Fiche n°4 : Publier ou Breveter ?*
7. D Güemes-Castorena, *Evaluation tool for technological project selection in the early stage of innovation: Experiences from the development of the application in a technology transfer office*, 2014
8. IHU Strasbourg : Institut de Chirurgie Guidée par l'Image
www.ihu-strasbourg.eu/ihu/institut/presentation/
9. IHU Strasbourg : Institut de Chirurgie Guidée par l'Image
<http://www.ihu-strasbourg.eu/ihu/innovation/valorisation/creation-de-startup/>
10. University of Central Florida, *About the Office of Technology Transfer*
<https://tt.research.ucf.edu/about-ott/>
11. World Intellectual Property Review, *Tech transfer: Surviving the valley of death*, 2015
<https://www.worldipreview.com/article/tech-transfer-surviving-the-valley-of-death>
12. Réseau SATT, *Que sont les SATT ?*
<http://www.satt.fr/que-sont-les-satt/>
13. Helmholtz, *Helmholtz Validation Fund*
https://www.helmholtz.de/en/transfer/technology_transfer/transfer_instruments/helmholtz_validation_fund/
14. LURIS, *About us*

<https://luris.nl/about-us>

15. ISA Pharmaceuticals

<http://www.isa-pharma.com/fr/>

16. Ncardia Stem cell experts

<http://www.ncardia.com>

17. Fierce Biotech, *BioMarin buys Prosensa for up to \$840M, shoots for quick OK of Duchenne drug*, 2014

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/biomarin-buys-prosensa-for-up-to-840m-shoots-for-quick-ok-of-duchenne-drug>

18. Imperial Innovations

<https://www.imperialinnovations.co.uk/>

19. Natasha Evers, *Technology Entrepreneurship: Bringing Innovation to the Marketplace*, 2014

20. Genetic Engineering & Biotechnology News, *NightstarRx Raises \$45M to Fund Phase III Study with Retinal Disease Gene Therapy*, 2017

<https://www.genengnews.com/gen-news-highlights/nightstarx-raises-45m-to-fund-phase-iii-study-with-retinal-disease-gene-therapy/81254597?q=gene%20therapy>

21. CATAPULT Cell and Gene Therapy, *About us*

<https://ct.catapult.org.uk/about-us>

22. Circassia Pharmaceuticals

<http://www.circassia.com/>

23. Vlaams Instituut voor Biotechnologie, *About VIB*

<http://www.vib.be/en/about-vib/organization/Pages/default.aspx>

24. Ablynx

<http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-to-acquire-ablynx-for-e3-9-billion/>

25. Bloomberg, *Syngenta to Buy Biotech Seedmaker Devgen for \$523 Million*, 2012

<https://www.bloomberg.com/news/articles/2012-09-21/syngenta-agrees-to-buy-biotech-rival-devgen-for-523-million-1->

26. Genetic Engineering & Biotechnology News, *Intrexon Acquires ActoGeniX for \$60M*, 2015

<https://www.genengnews.com/gen-news-highlights/intrexon-acquires-actogenix-for-60m/81250929>

27. Karolinska Development

<http://www.karolinskadevelopment.com/en/>

28. NASDAQ, *NASDAQ OMX Welcomes Karolinska Development to the Main Market*, 2011

<http://ir.nasdaq.com/releasedetail.cfm?releaseid=569719>

29. Helmholtz, *Technology Transfer*

https://www.helmholtz.de/en/transfer/technology_transfer/

30. Inserm Transfert

<https://www.inserm.fr/inserm-transfert>

31. Institut Pasteur, *Innovation*

<https://www.pasteur.fr/fr/nos-missions/innovation>

32. Institut Pasteur, *Kurma Partners annonce le lancement de son troisième fonds Kurma Diagnostics (KDx)*, 2015

<https://www.pasteur.fr/fr/kurma-partners-annonce-lancement-son-troisieme-fonds-kurma-diagnostics-kdx>

33. Agence nationale de la recherche, *Instituts Hospitalo-Universitaires 2 (IHU2)*

<http://www.agence-nationale-recherche.fr/IHU2-2017>

34. Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, *Instituts Hospitalo-Universitaires*

https://icm-institute.org/wp-content/uploads/2017/10/booklet_6_ihu_v7_planches.pdf

35. Conférence des Présidents d'Université, *Contribution des présidents de SATT à la réflexion sur l'organisation du Transfert de Technologies en France*, 2012

36. Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, *Les SATT - sociétés d'accélération du transfert de technologies*

37. Biotech.info, *SATT et Biotechs boostent ensemble la filière santé française*, 2017

<http://www.biotechinfo.fr/satt-et-biotechs-boostent-ensemble-la-filiere-sante-francaise/>

38. Centre régional d'innovation et de transfert de technologie

www.critt.net/

39. Innovation et Développement de la Santé en Bretagne

<http://www.id2sante.fr/>

40. F.I.S.T France Innovation Scientifique et Transfert

<http://www.fist.fr/>

41. Darrell M. West, *Improving University Technology Transfer and Commercialization*, 2012

42. Pascal Quiry, *Vernimmen*, 2016
43. Intellectual Property Research Associates, *Royalty Rates for Medical Devices and Diagnostics*, 2016
44. Uppsala Innovation Centre, *The UIC model creates successful businesses*
<https://uic.se/en/about-uic/the-uic-model/>
45. Le Monde, *Les chercheurs-inventeurs font fifty-fifty avec le CNRS*, 2006
http://www.lemonde.fr/talents-fr/article/2006/10/09/les-chercheurs-inventeurs-font-fifty-fifty-avec-le-cnrs_821335_3504.html
46. Inserm Transfert, *Guide de l'inventeur*
47. Mediapart, *L'Allemagne locomotive de l'innovation en Europe avec ses inventeurs salariés*, 2016
<https://blogs.mediapart.fr/jean-florent-campion/blog/010416/l-allemande-locomotive-de-l-innovation-en-europe-avec-ses-inventeurs-salaries>
48. Peptimimesis, *Ipsen et PeptiMimesis annoncent un partenariat de recherche dans le domaine de l'oncologie*, 2016
<http://www.peptimimesis.com/files/160308-peptimimesis-fr.pdf>
49. DiMAasi, NEJM, *The cost of drug development*, 2015
50. Cancer Campus, *Programme Onco-entrepreneur*, 2016
<http://www.cancer-campus.com/le-programme-onco-entrepreneur/>
51. Réseau SATT, *France Tech Transfer Invest*, 2017
www.satt.fr/ftti-2017/
52. Darrell West, *Improving University Technology Transfer and Commercialization, Issues in Technology Innovation*, 2012
53. SATT Lutech, *Paris Region Innovation Booster*, 2017
www.sattlutech.com/actualites/paris-region-innovation-booster/
54. Réseau SATT, *Conectus Alsace annonce la création de la start'up Dynacure*, 2016
www.satt.fr/conectus-alsace-annonce-la-creation-de-la-startup-dynacure/
55. Association Française des Investisseurs pour la Croissance
<http://www.afic.asso.fr/>
56. Nature Biotechnology, *So you want to be a venture capitalist?* 2008
57. AMGEN, *A Venture Capital Success Story*
<https://www.amgenbd.com/fr-fr/aboutamgen/#success>
58. Harvard Business School, *Kleiner-Perkins and Genentech: When Venture Capital Met Science*, 2012

<http://www.hbs.edu/faculty/Pages/item.aspx?num=43569>

59. Industry Ventures, *The Venture Capital Risk and Return Matrix*, 2017

<http://www.industryventures.com/2017/02/07/the-venture-capital-risk-and-return-matrix/>

60. Association Française des Investisseurs pour la Croissance

61. Fortune, *The Age of Unicorns*, 2015

<http://fortune.com/2015/01/22/the-age-of-unicorns/>

62. The Venture Alley, *How VC Funds Work – Structure Chart for Venture Capital Fund (US Fund)*, 2011

<https://www.theventurealley.com/2011/02/how-vc-funds-work-typical-fund-structure/>

63. Next View Ventures, *The Investment Memo*, 2017

<https://nextviewventures.com/blog/the-investment-memo/>

64. AFIC, *Capital développement: le guide des solutions de sortie*, 2007

65. Xconomy, *Rhythm Pharma IPO Pops to the Tune of a \$120M Upsized Offering*, 2017

<https://www.xconomy.com/boston/2017/10/05/rhythm-pharma-ipo-pops-to-the-tune-of-a-120m-up-sized-offering/>

66. NASDAQ Global Newswire, *Johnson & Johnson Completes Acquisition of Actelion*, 2017

<https://globenewswire.com/news-release/2017/06/16/1025159/0/en/Johnson-Johnson-Completes-Acquisition-of-Actelion.html>

67. Review of Industrial Organization, *Specialization and Competition in the Venture Capital Industry*, 2015

www.kellogg.northwestern.edu/faculty/mazzeo/htm/HMM_rio.pdf

68. Digital Health Ventures

<http://dhventures.de/>

69. Martin Prosperity Institute, *The Geography of Venture Capital Investment by Metro and Zip Code*, 2016

<http://martinprosperity.org/content/insight-spiky-venture-capital/>

70. LetsLearnFinance, *Advantages and Disadvantages of Venture Capital*, 2016

<http://www.letslearnfinance.com/advantages-and-disadvantages-of-venture-capital.html>

71. Business Owner's Platbook, *How to Finance Your Business Growth*

<https://www.thehartford.com/business-playbook/in-depth/venture-capital>

72. HBM Partners, *HBM Pharma/Biotech M&A Report 2017*, 2017
73. The Venture Alley, *What is Due Diligence?*, 2011
<https://www.theventurealley.com/2011/10/what-is-due-diligence/>
74. Electric Code of Federal Regulation, §316.20 *Content and format of a request for orphan-drug designation*, 2017
75. World-Check
<https://www.world-check.com>
76. Investopedia, *Full Ratchet*
<https://www.investopedia.com/terms/f/fullratchet.asp>
77. Investopedia, *Liquidity Preference*
<https://www.investopedia.com/terms/l/liquiditypreference.asp>
78. Legal'easy, *Clause de bad leavers, good leavers*
<http://www.pacte-associes.fr/clause-de-bad-leavers-good-leavers>
79. Xconomy, *Atlas Venture Unveils New \$350M Fund for Seed Biotech Investments*, 2017
<https://www.xconomy.com/boston/2017/06/29/atlas-venture-unveils-new-350m-fund-for-seed-biotech-investments/>
80. Les Echos, *Bio Discovery 5 dispose déjà de 170 M€, 2017*
<https://capitalfinance.lesechos.fr/acteurs/leves-de-fonds/bio-discovery-5-dispose-deja-de-170-meur-41242.php>
81. Business Wire, *Medicxi launches first \$300m late-stage life sciences fund Medicxi Growth 1 (MG1), backed by Novartis and Verily*, 2017
<http://www.businesswire.com/news/home/20170614006084/en/Medicxi-launches-300m-late-stage-life-sciences-fund>
82. GBQ, *Rising Rates and Cost of Capital*, 2017
<https://gbq.com/articles/rising-rates-and-cost-of-capital/>
83. Seventure
<http://www.seventure.fr/offre-produits/nos-fonds-institutionnels/>
84. Truffle Capital
<https://www.lesechos.fr/pme-regions/innovateurs/0301117461356-le-fonds-truffle-biomedtech-finalise-son-premier-closing-a-85-millions-deuros-2143682.php>
85. BPI France, *Fonds d'amorçage : lancement du nouveau fonds Auriga IV Bioseeds dédié aux biotechnologies*, 2013

www.bpifrance.fr/A-la-une/Actualites/Fonds-d-amorçage-lancement-du-fonds-Auriga-IV-Bioseeds-dedie-aux-biotechnologies-2557

86. Aglaia Biomedical Ventures

www.aglaia-biomedical.com/investment-strategy/

87. Dementia Discovery Fund

<http://theddfund.com/>

88. Drugbaron Blog

<http://drugbaron.com/asset-centric-project-financing-is-an-answer-not-the-answer>

89. Medicxi, The “Asset Centric” investing model, 2012

<https://www.medicxi.com/news/the-asset-centric-investing-model>

90. Fierce Biotech, *UPDATED: Merck beefs up its cancer drug pipeline in \$375M OncoEthix buyout*, 2014

<https://www.fiercebiotech.com/financials/updated-merck-beefs-up-its-cancer-drug-pipeline-375m-oncoethix-buyout>

91. Sciences Business, *PanGenetics sells antibody to Abbott in \$190M deal*, 2009

<https://sciencebusiness.net/news/68710/PanGenetics-sells-antibody-to-Abbott-in-%24190M-deal>

92. Fierce Biotech, *Medicines Co. wraps \$240M deal to buy ProFibrix following PhIII success*, 2013

<https://www.fiercebiotech.com/financials/medicines-co-wraps-240m-deal-to-buy-profibrix-following-phiii-success>

93. Genopole, *Qu'est-ce qu'une société de biotechnologie*

94. Life Sci VC, *New Biotech Corporate Structures: Possible Alternatives For Discovery Platforms and Product Financings*, 2012

<https://lifescivc.com/2012/09/new-biotech-corporate-structures-possible-alternatives-for-discovery-platforms-and-product-financings/>

95. Edmond de Rothschild Investment Partners, *LogicBio Therapeutics Announces \$50 Million in Financing to Develop Novel Gene Medicines for Pediatric Patients*, 2017

96. Life Sci VC, *Saluting Biotech M&A: Onward And Upward*, 2016

<https://lifescivc.com/2016/09/saluting-biotech-ma-onward-upward/>

97. Fierce Biotech, *Top Venture Capital Firms*

<https://www.fiercebiotech.com/special-report/top-venture-capital-firms>

98. Novo Nordisk Fonden, *Exploratory pre-seed grants*

<http://novonordiskfonden.dk/en/content/exploratory-pre-seed-grants>

99. Nordic Mentor Network for Entrepreneurship, *Antag Therapeutics raises 3M USD in a Series A investment from Novo Seeds*, 2017

<http://nome.nu/news/antag-therapeutics-raises-3m-usd-in-a-series-a-investment-from-novo-seeds/>

100. Fondation pour l'innovation thérapeutique Beatrice Denys

<http://fondationbeatrice.wixsite.com/fondation>

101. Aurora-TT

<http://aurora-tt.com/>

102. WBUR, *How Boston Became 'The Best Place In The World' To Launch A Biotech Company*, 2017

<http://www.wbur.org/bostonmix/2017/06/19/boston-biotech-success>

103. Nature, *Start-ups fight for a place in Boston's biotech hub*, 2015

<http://www.nature.com/news/start-ups-fight-for-a-place-in-boston-s-biotech-hub-1.17721>

104. The Biotech Club

<http://thebiotechclub.org/>

105. Atlas Venture

<https://atlasventure.com/approach>

106. Avalon Ventures

<https://www.avalon-ventures.com/>

107. Flagship Pioneering

<http://flagshippioneering.com/>

108. Kurma Partners

www.kurmapartners.com/a-propos-kurma-partners/

109. BPI France, *Fonds partenaires*

<http://www.bpifrance.fr/Qui-sommes-nous/Nos-metiers/Fonds-propres2/Fonds-partenaires/Kurma-Biofund-I-FCPR>

110. Pharmaceutiques, *Kurma Biofund réalise ses deux premiers investissements*, 2010

http://www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp_2257.html

111. Institut Curie

<https://curie.fr/>

112. Institut Pasteur

<https://www.pasteur.fr/fr>

113. Imperial Innovations

<https://www.imperialinnovations.co.uk/about/>

114. Times Higher Education, *World University Rankings*, 2018

115. QS World University Rankings, *Life Sciences and Medicine*, 2017

<https://www.topuniversities.com/university-rankings/university-subject-rankings/2017/life-sciences-medicine>

116. Vlaams Instituut voor Biotechnologie

www.vib.be/

117. Kurma Partners, *portefeuille*

<http://www.kurmapartners.com/portefeuille/>

118. Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche, *Investissements d'avenir : 900 millions d'euros pour l'innovation*, 2011

<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid55965/investissements-avenir-900-millions-euros-pour-innovation.html>

119. Maladies Rares et Médicaments Orphelins - Orphanet

<http://www.orpha.net/>

120. Evaluate Pharma, *Orphan Drug Report*, 2017

121. Fondation Maladies Rares, *Les centres de référence et de compétences*

<http://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/les-centres-de-references-et-de-competences/>

122. David B. Ridley, *Developing Drugs For Developing Countries*, 2006

123. Doris McGartland Rubio, *Defining Translational Research: Implications for Training*, 2010

124. Spark Therapeutics

<http://sparktx.com/>

125. Ionis Pharmaceuticals

<http://www.ionispharma.com/>

126. Food and Drug Administration, *FDA approves first drug for spinal muscular atrophy*, 2016

<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm534611.htm>

127. Industrie Pharma Magazine, *TxCell suspend temporairement son site pilote*, 2015
<http://www.industrie.com/pharma/txcell-suspend-temporairement-son-site-pilote,65017>
128. TxCell, *Annual report*, 2015
www.txcell.com/investors/documentation/#!/annualreports
129. Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, *Equipe de Jocelyn Laporte*
www.igbmc.fr/Laporte/
130. J CLin Invest, *Reducing dynamin 2 expression rescues X-linked centronuclear myopathy*, 2014
131. PR Newswire, *Ionis Licenses Novel Antisense Drug for the Treatment of Centronuclear Myopathy to Dynacure*, 2017
<https://www.prnewswire.com/news-releases/ionis-licenses-novel-antisense-drug-for-the-treatment-of-centronuclear-myopathy-to-dynacure-300552588.html>
132. Step Pharma
<http://www.step-ph.com/>
133. Les Echos, *Step Pharma s'arme de 14,5 millions d'euros contre les maladies auto-immunes*, 2017
<https://www.lesechos.fr/pme-regions/innovateurs/030819500720-step-pharma-sarme-de-145-millions-deuros-contre-les-maladies-auto-immunes-2131856.php>
134. Imcheck Therapeutics
<http://www.imchecktherapeutics.com/>
135. NASDAQ GlobeNewswire, *ImCheck Therapeutics lève 20 M€ et recrute son Président*, 2017
<https://globenewswire.com/news-release/2017/05/02/975759/0/fr/ImCheck-Therapeutics-lève-20-M-et-recrute-son-Président.html>
136. Institut Pasteur, *Kurma Partners annonce le lancement de son troisième fonds Kurma Diagnostics (kdx)*, 2015
<https://www.pasteur.fr/fr/kurma-partners-annonce-lancement-son-troisieme-fonds-kurma-diagnostics-kdx>
137. Kurma Partners, *Portefeuille*
<http://www.kurmapartners.com/portefeuille/>
138. EBD Group
<http://www.ebdgroup.com/corp/>

139. J.P.Morgan, *35th Annual J.P.Morgan Healthcare Conference*, 2017
<https://www.jpmorgan.com/global/healthcareconference>
140. Université Paris-Saclay, *Lancement du fonds d'amorçage Paris-Saclay Seed Fund*, 2017
<https://www.universite-paris-saclay.fr/fr/actualite/lancement-du-fonds-damorçage-paris-saclay-seed-fund>
141. ISAI, *Cardiologs lève 6.4m\$ pour mener la révolution de l'intelligence artificielle en cardiologie*, 2017
<http://www.isai.fr/fr/actualites/1511-cardiologs-leve-64m-pour-mener-la-revolution-de-lintelligence-artificielle-en-cardiologie.html>
142. Les Echos Entrepreneurs, *FeetMe lève 1,95 million d'euros pour ses semelles connectées*, 2017
<https://business.lesechos.fr/entrepreneurs/financer-sa-creation/030654407450-feetme-leve-1-95-million-d-euros-pour-ses-semelles-connectees-314068.php>
143. ITespresso, *DAMAE Medical lève des fonds : des algorithmes pour dépister le cancer*, 2017
http://www.itespresso.fr/damae-medical-leve-fonds-algorithmes-depister-cancer-155548.html?inf_by=5a269b2e681db883528b4a64
144. Agoranov, *Sensome, précédemment instent, lève 4,7 m€ pour apporter le premier guide connecté aux patients atteints d'AVC*, 2017
<http://www.agoranov.com/sensome-leve-47-me-apporter-premier-guide-connecte-aux-patients-atteints-davc/>
145. European Patent Office
146. Commission européenne, *Croissance, Marché intérieur, Industrie, Entrepreneuriat et PME*
147. Genetic Engineering & Biotechnology News, *Charles River Labs Acquires Oncotest for Up to \$38M*, 2015
<https://www.genengnews.com/gen-news-highlights/charles-river-labs-acquires-oncotest-for-up-to-38m/81251999>
148. ASCENION
<http://www.ascenion.de/>
149. Federal Ministry for Economic Affairs and Energy, *EXIST Program*
www.exist.de/EN/Home/home_node.html
150. Investitionsbank Berlin, *Business development, Support programmes for founders*

<https://www.ibb.de/en/business-development/customer-groups/founders/founders.html>

151. Helmholtz Association of German Research Centres, *Helmholtz Validation Fund*

https://www.helmholtz.de/en/transfer/technology_transfer/transfer_instruments/helmholtz_validation_fund/

152. SATT Lutech, *Le marché de l'e-santé*, 2017

153. Grand View Research, *eHealth Market Size & Share*, 2022

154. ARS Bourgogne Franche Comté, *La e-santé, qu'est-ce que c'est ?*, 2017

155. World Health Organization, *eHealth*

<http://www.who.int/ehealth/en/>

156. My diabby

<http://www.mydiabby.com/>

157. Doctr

<https://www.doctr.ca/>

158. Bioserenity

<http://www.bioserenity.com>

159. France Biotech, *Panorama France Health Tech*, 2017

<http://www.france-biotech.fr/wp-content/uploads/2017/12/Panorama-2017-web-1.pdf>

160. FrenchWeb, *130 start-ups françaises qui font passer la santé à l'ère du numérique*, 2017

161. Fierce Biotech, *Akili's video game therapy hits goal in pivotal ADHD trial*, 2017

<https://www.fiercebiotech.com/medtech/akili-s-videogame-therapy-hits-goal-pivotal-adhd-trial>

162. Braingaze

<http://www.braingaze.com/>

163. Tilak Healthcare

<http://www.tilakhealthcare.com>

164. Blockchain France

165. Blockchain Partner, *Quelles applications et enjeux de la blockchain pour la santé?*, 2017

166. Crypto France, *Medicalchain et Patientory, deux startups blockchain, visent à redonner aux patients le contrôle de leurs données de santé*, 2017

<https://www.crypto-france.com/medicalchain-patientory-blockchain-contrôle-donnees-sante/>

167. Fonds patient autonome

<https://www.usine-digitale.fr/editorial/accélérateur-health-tech-fonds-de-50-m-bpifrance-mise-sur-la-sante-numerique.N622308>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : BOUCHEZ
Prénom : Hadrien

Titre de la thèse : Conciliation entre capital risque et transfert de technologie dans le financement de l'innovation en santé : la recherche d'un modèle

Mots-clés : capital risque, transfert de technologie, financement, innovation, biotechnologies, création de valeur

Résumé :

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'est transformée. Un certain nombre de produits pharmaceutiques actuellement en développement sont issus, non pas d'une recherche interne aux grands laboratoires pharmaceutiques, mais de petites structures appelées Biotech. Ces jeunes entreprises sont souvent créées sur la base de recherches issues de laboratoires académiques. Il est donc clé d'identifier une innovation dans ces instituts dans l'espoir de la transformer en produit pharmaceutique. Une fois identifiée et brevetée, cette innovation est maturée par des offices de transfert de technologie dont le but est de faire ce lien entre monde académique et industriel. Cependant, afin d'arriver au stade de maturité nécessaire à une acquisition par un laboratoire, la Biotech nécessitera d'obtenir des financements importants afin d'effectuer l'ensemble des premières étapes de développement. C'est tout là l'enjeu du capital risque et notamment le capital risque d'amorçage : travailler avec les offices de transfert de technologie afin de maturer une innovation de rupture et d'aboutir à une acquisition par un acteur de l'industrie pharmaceutique en dégagant une plus-value significative. La recherche d'un modèle efficient est aujourd'hui au cœur des stratégies des fonds de capital risque d'amorçage et le modèle unique de Kurma Partners propose une relation "gagnant-gagnant" pour tous les acteurs de la chaîne de création de valeur.

Membres du jury :

Président : Bertrand DECAUDIN, Doyen de la Faculté de Pharmacie, Docteur en Pharmacie, Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers, Laboratoire de Pharmacie Galénique, Université de Lille, Faculté de Pharmacie

Directeur, conseiller de thèse : Thomas MORGENROTH, Maître de Conférences, Laboratoire de Droit et économie pharmaceutique, Université de Lille, Faculté de Pharmacie

Assesseur(s) : André TARTAR, Docteur en Pharmacie, Président du comité de sélection de Paris Biotech