

**Séminaire
Ressources Technologiques
et Innovation**

organisé grâce au support de :

Air Liquide
ANRT
CEA
IdVectoR

et des parrains de l'École de Paris :

Accenture
Algoé*
AtoFina
Caisse des Dépôts et Consignations
Caisse Nationale des Caisses
d'Épargne et de Prévoyance
Centre de recherche en gestion
de l'École polytechnique
Chambre de Commerce
et d'Industrie de Paris
Chambre de Commerce et d'Industrie
de Reims et d'Épernay**
CNRS
Conseil Supérieur de l'Ordre
des Experts Comptables
Danone
Deloitte & Touche
DiGITIP
École des mines de Paris
EDF & GDF
Entreprise et Personnel
Fondation Charles Léopold Mayer
pour le Progrès de l'Homme
FVA Management
IBM
IDRH
Lafarge
PSA Peugeot Citroën
Reims management School
Renault
Royal Canin
Saint-Gobain
SNCF
THALES
TotalFinaElf
Usinor

* pour le séminaire
Via des Affaires

**pour le séminaire
Entrepreneurs, Villes et Territoires

(liste au 1^{er} juillet 2002)

LA RECHERCHE CHEZ MERISTEM

par

Bertrand MEROT

Président du directoire de Meristem

Séance du 15 mai 2002

Compte rendu rédigé par Éliisa Révah

En bref

À partir du tabac et du maïs, soigner les maladies génétiques : c'est le projet de Meristem Therapeutics, *spin-off* de Limagrain devenue leader mondial de la production de protéines recombinantes d'origine végétale, principes actifs de certains médicaments, dans le traitement de la mucoviscidose notamment. Le génie végétal a beau constituer une solution d'avenir, révolutionnaire aux plans scientifique et technologique, il n'est pas facile, démontre Bertrand Merot, président du directoire de Meristem, de se faire entendre quand on est une start-up française de biotechnologie : trouver des partenaires européens, convaincre les investisseurs, répondre aux experts, rassurer l'opinion, protéger ses champs contre José Bové et maintenir son siège sur le territoire... tout en continuant à innover : c'est un pari presque impossible à tenir sans une équipe soudée et une confiance inébranlable dans cette médecine de demain.

*L'Association des Amis de l'École de Paris du management organise des débats et en diffuse des comptes rendus ; les idées restant de la seule responsabilité de leurs auteurs.
Elle peut également diffuser les commentaires que suscitent ces documents.*

EXPOSÉ de Bertrand MEROT

L'aventure de Meristem Therapeutics a commencé au sein d'un groupe industriel : Limagrain, cherchant à diversifier son activité en dehors du secteur semencier, m'a confié, il y a quelques années, la mission de valoriser son patrimoine dans les biotechnologies, par des opérations de croissance externe mais aussi par un programme de recherche interne. L'un des projets majeurs de cette diversification, initié en 1992, s'intitulait Molecular Pharming.

Naissance d'une *spin-off*

Puis, en 1997, le groupe a décidé de se concentrer sur son activité principale. L'équipe de vingt-cinq personnes de Molecular Pharming disposait d'un grand savoir-faire, d'une bonne connaissance des marchés et d'outils industriels adaptés. En outre, le potentiel du projet sur le plan mondial justifiait qu'elle poursuive son développement hors de Limagrain, au sein d'une *spin-off* : Meristem Therapeutics, dotée de l'apport de recherche de Limagrain – valorisé soixante millions de francs –, était ainsi en mesure de prendre son envol, en évitant une restructuration négative. Cette dotation initiale a été déterminante. En tant que chef d'entreprise, je n'étais pas du tout dans la même position que le créateur d'une start-up qui démarre à partir de rien. Ce n'est évidemment pas sans incidence sur la gestion du management et la politique de stock-options.

Au cours de l'année 2000, notre projet majeur, la Lipase, destinée aux enfants atteints de la mucoviscidose, est entrée en phase clinique, et nous avons fait l'acquisition de Sedaherb, une filiale impliquée dans la production du Taxotere, le médicament phare d'Aventis, un anti-cancéreux. Nous avons alors conclu une série de partenariats avec de grands laboratoires pharmaceutiques – Solvay, Eli Lilly, Mitsubishi et Shanta West –, le premier ayant comme toujours déclenché tous les autres.

Aujourd'hui, Meristem reste une petite entreprise de quatre-vingt-cinq personnes, mais elle est leader mondial dans son domaine. Nous disposons d'un laboratoire de recherche et de serres ; nous produisons en champ en France, en Espagne, aux États-Unis et au Chili ; nous possédons une plate-forme d'extraction et de purification. Dans deux ans, nous serons passés au stade industriel et nous détiendrons la plus grosse unité au monde de purification de protéines recombinantes.

De la plante au médicament

Notre métier est de produire des médicaments, les protéines recombinantes, à partir de plantes. Depuis le séquençage du génome humain, on sait identifier les gènes qui font défaut chez les patients atteints de maladies génétiques. Nous les clonons et nous les introduisons dans un génome de maïs ou de tabac : la cellule végétale fabrique alors cette protéine nouvelle qui deviendra un médicament.

Nous travaillons en collaboration avec de grands laboratoires académiques et pharmaceutiques et avec des entreprises de biotechnologie. À partir des gènes d'intérêt qu'ils ont découverts, notre plate-forme technologique permet d'aboutir à la production du principe actif, la protéine.

Les principales étapes de ce parcours du gène au médicament sont les suivantes. Le gène est tout d'abord végétalisé : ses séquences doivent être adaptées aux cellules végétales. Grâce à des vecteurs spécifiques, les plasmides, propriété de Meristem, il est introduit dans le génome de la cellule végétale, où il provoque alors spontanément la synthèse de la protéine. Cette insertion se fait malheureusement encore de manière aléatoire : nous devons sélectionner les « surexpresses », c'est-à-dire les individus de plante qui expriment la protéine en grande quantité et de manière conforme. La multiplication sexuée de cette biomasse vient prolonger la première étape de clonage inné des plantes. Celles-ci sont cultivées d'abord en phytotron, puis en serre et en champ.

Notre métier consiste enfin à extraire et à purifier la protéine humaine à partir du jus de tabac et de la farine de maïs. Pour cela, nous avons adapté les technologies de l'agroalimentaire à l'industrie pharmaceutique. Cette combinaison des savoir-faire nous permet de produire jusqu'à plusieurs dizaines de kilos de protéines purifiées répondant au grade pharmaceutique.

Enfin, parallèlement à ces partenariats avec l'industrie pharmaceutique, nous cherchons à créer de la valeur pour Meristem et à démontrer la viabilité de sa plate-forme technologique en développant nos propres projets, que sont, outre la Lipase, l'albumine humaine, première protéine du sang, et les anticorps monoclonaux.

Un contexte très favorable

Aujourd'hui, un médicament sur deux en enregistrement à la EMEA (*European agency for the evaluation of medicinal products*) ou à la FDA (*Food and drug administration*) est une protéine. En outre, sept cents protéines sont en cours de développement. La médecine de demain sera incontestablement une médecine des biotechnologies.

Une demande croissante de protéines

Le marché des protéines recombinantes thérapeutiques, en très forte expansion, devrait atteindre cent milliards d'euros en 2010, contre vingt-cinq milliards en 2000. Les anticorps monoclonaux, qui effectuent une remarquable percée en médecine, représenteront 50 % de ce marché. En ciblant exclusivement les cellules malades, ils évitent l'inondation du corps par des molécules chimiques aux effets secondaires négatifs. Les anticorps monoclonaux constituent une des meilleures solutions à ce jour contre les tumeurs.

Malheureusement, les technologies actuelles de production de ces médicaments issus des biotechnologies demandent des investissements massifs, ce qui explique qu'ils aient été réservés jusqu'à aujourd'hui à des maladies très limitées et létales, comme l'hémophilie et la sclérose en plaques. Leur diffusion plus large, pour que chacun puisse bénéficier des découvertes sur le génome, nécessite un relais technologique à un prix acceptable : je ne vois que les plantes.

Des capacités de fermentation insuffisantes

Toutes les entreprises de biotechnologie se posent à un moment ou à un autre la question de la production du médicament qu'elles ont développé. À l'heure actuelle, elles sont confrontées à la pénurie des espaces de fermentation disponibles, notamment aux États-Unis, où les carnets de commandes des producteurs de protéines à façon sont pleins pour les quatre années à venir. La technique actuellement la plus utilisée est la fermentation de cellules de mammifères (CHO, BHK) qui ont été génétiquement transformées pour exprimer la protéine d'intérêt. Les entreprises de biotechnologie américaines sont donc bloquées dans leur développement, non pas pour des raisons d'efficacité thérapeutique, mais pour des raisons de production.

La demande de protéines est ainsi nettement supérieure aux capacités de fermentation disponibles et des délais importants seront nécessaires à la mise en œuvre de capacités nouvelles : il y a là aussi une véritable opportunité pour Meristem d'apporter une solution de production à l'ensemble de cette industrie.

Le génie végétal : une solution gagnante

Les plantes constituent un système de production très économique, pouvant être rapidement déployé à grande échelle et applicable à de nombreuses protéines. Notre usine, c'est le champ. Il nous faut, bien entendu, des unités d'extraction et de purification, mais la structuration des coûts est telle que nous produisons jusqu'à cent fois moins cher que les systèmes recombinants actuels. Ainsi, la Lipase sera produite aux alentours de dix euros le gramme,

c'est-à-dire à un coût encore accessible aux familles et supportable par les systèmes de sécurité sociale.

En outre, les avantages scientifiques de la plante sont incontestables. Tout d'abord, c'est une cellule eucaryote : elle est capable de produire des protéines complexes, dotées des structures et des fonctionnalités attendues. Nous avons d'ailleurs été les premiers à produire l'hémoglobine humaine, active et conforme, en collaboration avec l'INSERM. Ensuite, la plante permet un niveau de bio-sécurité inégalé. Notre cycle de production ne fait intervenir à aucun moment des productions d'origine animale. Le risque de contaminations croisées chez l'homme est donc nul.

Une première place fragile

À première vue, le contexte international semble plus que favorable à Meristem, mais les choses ne sont malheureusement pas si simples. La vitalité de l'industrie des biotechnologies en Europe n'est qu'apparente : si le nombre des entreprises du secteur y est légèrement plus grand qu'aux États-Unis, l'effectif des entreprises américaines est trois fois plus important ! Elles sont donc trois fois plus matures que les entreprises européennes et constituent pour elles de féroces concurrentes.

Au sein même de l'Europe, la France occupe la troisième place, avec deux cent quarante entreprises de biotechnologie, derrière l'Allemagne et la Grande-Bretagne. On ne peut pas se satisfaire de cette place honorable : nous devrions être les premiers, nous en avons le potentiel. Malheureusement, nos entreprises sont encore très en retard : leur effectif est très en dessous de celui de leurs concurrentes allemandes et anglaises. Leur principal problème réside sans doute dans l'accès aux capitaux, le nerf de la guerre en biotechnologie. En 2000, seules deux entreprises françaises, Transgene et Genset, déjà cotées au nouveau marché, ont réussi à lever plus de cinquante millions d'euros...

Dans ce décor, la place de Meristem sur son créneau est bonne, puisque c'est la première. Notre plate-forme technologique est en place et nous possédons plus de cent brevets. Nous avons accès au service agronomique de Limagrain. Nous sommes plus avancés que nos concurrents, majoritairement américains, dans les phases cliniques, ce qui nous avantage dans les discussions avec l'EMA et la FDA. Enfin, nous sommes les seuls à ce jour à avoir obtenu l'autorisation d'exploitation. Nous sommes donc considérés comme le leader mondial de la production de protéines recombinantes d'origine végétale, mais pour combien de temps encore ? Ce n'est pas facile d'être une start-up de biotechnologie en France. Premier obstacle : les financements.

Des capitaux pour la vie

Pour convaincre les investisseurs, il ne nous suffit pas, loin de là, de mettre en avant notre expertise scientifique, nos brevets, notre positionnement compétitif, nos débouchés commerciaux, nos partenariats et notre maîtrise de la réglementation. Nous devons surtout les rassurer sur notre rentabilité et sur la possibilité qu'ils auront de sortir du capital, et dans de bonnes conditions. Nous soulignons donc toujours l'attractivité et la robustesse de notre *business model*, gage d'une forte profitabilité à long terme.

Un métier à plein temps

La recherche de capitaux est une contrainte permanente de notre activité, et pour deux raisons. D'une part, notre *burn rate*, soit notre dépense annuelle, s'élève à six millions d'euros : pour que l'entreprise fonctionne, hors investissements stratégiques et industriels, nous devons donc collecter chaque année une somme équivalente. D'autre part, nous nous sommes fixé comme objectif d'atteindre le *break even*, c'est-à-dire le chiffre d'affaires minimal pour que nos recettes couvrent nos coûts de fabrication et de recherche, vers 2005. Le pari est ambitieux. Il nous faudra encore convaincre beaucoup de financiers pour y parvenir. Et quand bien même nous l'atteindrons, nous devons continuer à investir et rester compétitifs.

Depuis 1999, outre l'apport initial de dix millions d'euros de Limagrain, Meristem a réussi à rassembler cinquante-cinq millions d'euros auprès d'investisseurs privés. Cela paraît peu en euros mais c'était beaucoup en francs, je vous assure ! Et pourtant, nos concurrents américains sont deux à trois fois plus capitalisés que nous. En outre, ils s'appuient sur une dizaine de grands fonds spécialisés dans les sciences de la vie, alors que plus de trente fonds de *venture capitalists* sont nécessaires pour faire vivre notre entreprise. C'est malheureusement l'une des caractéristiques françaises : l'organisation des fonds est telle qu'ils sont très peu nombreux à pouvoir investir plus d'un million et demi d'euros dans une entreprise. Les tours de table sont donc particulièrement longs et difficiles, d'autant qu'il faut mettre d'accord entre eux ces nombreux investisseurs....

En temps normal, il faut six à neuf mois pour voir aboutir un placement privé, ajoutez trois mois avec le 11 septembre et la déprime des marchés financiers. On comprend que la recherche de financements occupe pratiquement tout le temps d'un chef d'entreprise dans le secteur des biotechnologies.

Après l'entrée, la sortie

Une fois les fonds collectés, les problèmes sont loin d'être réglés : le rendement attendu par les investisseurs est élevé, environ 40 % par an, pour une durée d'investissement courte, de cinq ans. Et parce que les entreprises sont dans l'obligation d'offrir une sortie rapide, elles adoptent, malgré elles, le rythme de fonctionnement des fonds.

La sortie royale est l'introduction en Bourse, ou IPO (*Initial public offering*) : après un certain laps de temps et selon des règles précises, les actionnaires peuvent se retirer du capital dans des conditions souvent profitables ; de son côté, l'entreprise est en mesure de collecter des fonds supplémentaires par l'émission de nouvelles actions et atteint un stade nouveau de crédibilité.

Hélas, le processus d'IPO est difficile et sans garantie. Après une préparation de douze à dix-huit mois, le résultat est toujours incertain. Par ailleurs, quelle place financière choisir ? Le soutien du marché domestique est capital, or il manque cruellement en France, où la culture des biotechnologies est encore peu développée et où sans doute aussi Euronext Paris n'a pas encore atteint un niveau de notoriété et de liquidité suffisant. Une entreprise de biotechnologie allemande ou anglaise est à peu près assurée d'attirer 40 % d'investisseurs nationaux lors de son introduction en Bourse. Les choses sont beaucoup moins évidentes en France.

Autre sortie possible : la cession, qu'on considère parfois à tort comme un échec. Aux États-Unis, neuf entreprises sur dix fusionnent avec des entreprises plus grosses ou sont cédées à des laboratoires pharmaceutiques.

Science sans confiance...

Deuxième épreuve pour une start-up de biotechnologie : convaincre de l'acceptabilité de son activité. La manipulation du vivant ne va pas de soi. Le clonage d'un gène humain dans une cellule de poireau, pour créer une protéine, engendrera-t-il un médicament d'origine humaine, d'origine végétale ou hybride ? Qu'est-ce qui est plus important, le gène contenant l'information ou la protéine exprimée ? Autant de questions qui interrogent notre rapport à la vie et à son unicité.

Contre les peurs, la précaution

Nous traversons une période où la perception du risque est exacerbée : du sang contaminé à la vache folle et au bioterrorisme, la crise de confiance dans la technologie a trouvé de nouveaux ferments. Curieusement, alors que les experts sont de plus en plus exigeants, l'opinion publique se méfie de plus en plus des experts. À nous de trouver notre place entre ces deux

extrêmes, par des efforts de pédagogie ciblés à la fois sur les spécialistes et les non-spécialistes, et destinés à nous faire entendre par-delà le brouhaha médiatique.

Mais en plus d'explorer les dimensions éthiques de son activité, une entreprise de biotechnologie doit être capable de définir elle-même les procédures réglementaires qui l'encadreront, à partir de la philosophie que l'EMEA a bien voulu édicter. Après s'être entourée de collaborateurs compétents en la matière, Meristem s'est donc organisée pour collecter toutes les informations nécessaires, créer ses propres *guide lines* réglementaires et appliquer les méthodes de production correspondantes. Ce dispositif par lequel tout doit être expliqué et démontré absorbe environ 30 % de nos capitaux. Dans un contexte de précaution maximale, les demandes de nos interlocuteurs sont souvent sans aucun fondement, tandis qu'aux États-Unis les représentants de la FDA sont beaucoup plus ouverts et souples.

Une communication ambivalente

Comme si cela ne suffisait pas, nous sommes également confrontés à la polémique sur les OGM. Il n'est pas facile de faire entendre notre différence. Les bienfaits du génie génétique sont reconnus ; par ailleurs, une technologie n'est ni bonne ni mauvaise en elle-même, seul compte l'usage qu'on en fait. Malgré ces arguments de taille, Meristem est amalgamée par le mouvement anti-mondialisation au grand cartel agrochimique, beaucoup mieux armé que nous contre les destructions de champs.

L'un de nos champs a été détruit au mois d'août dernier. Il m'était presque impossible d'expliquer devant les journalistes que c'était là un événement dramatique pour notre entreprise. Quel meilleur moyen en effet de décourager les investisseurs, d'autant que nous venions de manquer notre introduction en Bourse ? Les limites de notre communication ne sont pas toujours faciles à trouver. Elle est donc réduite – nous n'avons pas les moyens de mettre en place une direction spécialisée – et résiste mal face au sensationnel.

L'éternelle exception française

Troisième handicap, enfin : le contexte franco-français. J'ai déjà évoqué l'inadaptation de la structure du *venture capital* : nous manquons de grands fonds intéressés par les sciences de la vie, capables d'investir comme aux États-Unis jusqu'à sept millions d'euros, et en seulement trois mois.

Mais nous souffrons également d'un déficit de culture biologique. En France, qui est vraiment capable d'expliquer ce qu'est un gène ou une protéine ? En tout cas, pas les financiers, qui lorsqu'ils ne comprennent pas, n'investissent pas. Les organismes de recherche publique ont favorisé, ces dernières années, les contrats de valorisation, mais l'opposition privé-public demeure. La faiblesse de l'industrie pharmaceutique française n'est pas non plus propice à fournir des débouchés aux entreprises de biotechnologie : depuis cinq ans, ses parts de marché sont passées de 7,5 % à 5,5 % au niveau mondial. Alors qu'aux États-Unis, les entreprises de biotechnologie se tournent naturellement vers les laboratoires pharmaceutiques domestiques, nous n'avons aucun client français, et uniquement des clients nord-américains.

Impossible de ne pas évoquer la loi sur les 35 heures. Elle est évidemment tout à fait inadaptée à notre activité. Comment expliquer à un chercheur étranger brillant et motivé qu'il doit partir à 17 heures ? Nous ne disposons pas non plus d'outils de management efficaces. La législation sur les stock-options, notamment, mériterait d'être assouplie. En l'état actuel, elle est beaucoup moins attractive que dans d'autres pays européens. Nous avons récemment manqué le recrutement d'un manager américain pour cette raison.

De manière générale, j'ai le sentiment que l'entreprise et l'entrepreneur ont été dévalorisés ces dernières années. Un chef d'entreprise n'est pas considéré chez nous comme un battant mais comme un ambitieux qui reçoit indûment un salaire élevé. Cette piètre culture entrepreneuriale constitue sans doute notre principal handicap.

Une réussite humaine

Comment surmonter tous ces obstacles ? Notre principale force réside dans notre équipe, compétente et solide. Je peux m'appuyer sur elle lorsque je suis en déplacement pour rencontrer investisseurs ou journalistes, ce qui est fréquent. Le comité de direction de Meristem, composé de personnalités expérimentées, est capable de discuter d'égal à égal avec un grand groupe comme Novartis.

Nous avons su créer avec nos collaborateurs un climat de confiance et de fidélité. Notre politique de management, totalement transparente, repose sur des objectifs de trois à six mois et s'attache à valoriser les petits succès – il n'y a pas d'échecs, mais des obstacles. Autres facteurs de cohésion : notre localisation, à Clermont-Ferrand, nos épreuves communes, mais aussi et surtout l'enthousiasme pour notre métier !

DÉBAT

La chasse aux euros

Un intervenant : « Tout va bien tant que l'entreprise n'a rien trouvé » *m'a déclaré un venture capitalist il y a quelques années à propos des biotechnologies. En effet, la réalité déçoit souvent par rapport aux promesses, et la mise sur le marché d'une molécule peut paradoxalement entraîner une baisse de la valorisation boursière de l'entreprise. Connaissez-vous cette difficulté ?*

Par ailleurs, dans la chasse aux euros, vous n'avez pas évoqué Limagrain. Le groupe est pourtant riche et dispose d'un actionnariat atypique, qui lui permet d'envisager l'avenir sereinement. Pourquoi ne vous êtes-vous pas adressé à lui ? A-t-il changé d'avis sur le caractère stratégique de l'activité de Meristem ?

Bertrand Merot : Il est en effet beaucoup plus facile de vendre du rêve qu'une réalité tangible ! Nous avons vu récemment des investisseurs se détourner de Meristem pour investir dans les vers à soie ou les truites transgéniques : les projections sont d'autant plus ambitieuses dans ces domaines qu'ils sont inexplorés. Mais plus on avance, plus c'est difficile : après-coup, les promesses non tenues fragilisent l'entreprise aux yeux des financiers. Le problème est insoluble puisqu'on n'obtient pas de capitaux sans afficher de fortes ambitions. Le cap intermédiaire, où un projet est avancé mais où la rentabilité n'est pas encore là, est l'un des plus délicats à passer. Les investisseurs ne sont plus les mêmes qu'au début. Spécialisés dans le capital développement, ils ne s'attachent pas à l'historique mais à la profitabilité future de l'entreprise.

Limagrain est une coopérative. Elle appartient à environ six cents agriculteurs de la Limagne, qui attendent de l'entreprise du revenu mais aussi du travail. Cette approche particulière a présidé à la naissance de Meristem : la production de médicaments était destinée, dans le futur, à faire vivre cette terre. Peu à peu, il est apparu que ce ne serait pas possible. En effet, deux cents hectares suffisent pour fournir le marché mondial en Lipase. Le projet a donc perdu son intérêt agricole, même s'il conserve son caractère pilote dans la perspective d'une évolution probable de l'agriculture vers la production de molécules à forte valeur ajoutée, pour l'industrie chimique en particulier. Sur le plan financier, Limagrain n'est pas suffisamment profitable pour mener de front des investissements dans son *core business* et dans Meristem. Mais nous gardons des liens extrêmement privilégiés et amicaux. En outre, le groupe possède 19 % de notre capital.

La France, l'Europe et les États-Unis

Int. : *N'êtes-vous pas tentés de vous installer aux États-Unis pour bénéficier d'un environnement plus favorable ?*

B. M. : Nous sommes en discussion avec une coopérative de l'Iowa, très désireuse de travailler avec nous. Mais les autorités américaines commencent à protester : en plus de leur

envoyer José Bové, nous refusons leur soja transgénique et nous réimportons chez nous, pour en extraire la valeur ajoutée, le maïs transgénique que nous produisons sur leur sol !

Il y aurait bien sûr des avantages à délocaliser notre siège social aux États-Unis, mais notre position en Europe est stratégique : nous n'y avons aucun concurrent et nous pourrions y constituer une tête de pont pour les laboratoires pharmaceutiques américains. Pour l'instant, notre objectif est uniquement d'être présents sur le plan commercial dans ce pays. Nous ne quitterons la France que contraints et forcés. Il n'est malheureusement pas impossible que nous en soyons réduits à cette extrémité. Le choix sera peut-être cornélien : rester indépendants aux États-Unis ou rester en France au sein d'un groupe étranger...

Int. : *Les difficultés que vous rencontrez sont, hélas, communes à toutes les start-ups françaises, à ceci près que vous devez également affronter les attaques du mouvement anti-OGM. Mais sur l'absence de valorisation de la création d'entreprise dans notre pays, je veux souligner mon désaccord. Depuis l'apparition du venture capitalism, il y a vingt ans, les choses ont beaucoup changé, et ceci malgré tous les obstacles propres à la France, encore trop nombreux il est vrai.*

B. M. : Interrogez les jeunes : rares sont ceux dont l'ambition est de créer une entreprise...

Int. : *Vous avez fait une distinction entre l'industrie pharmaceutique américaine et son homologue européenne. Cela a-t-il un sens avec la mondialisation ?*

B. M. : L'industrie pharmaceutique n'est pas suffisamment forte et inventive en Europe pour constituer le débouché légitime de la R&D des entreprises de biotechnologie françaises. Pour un ou deux partenaires européens, il y en a dix fois plus aux États-Unis. Les interlocuteurs de Meristem, aujourd'hui, ne sont pas français. Bien que nous soyons une entreprise internationale, cela nous pénalise.

Pire, les grands laboratoires pharmaceutiques européens commencent à délocaliser leurs centres de recherche de biotechnologie de l'autre côté de l'Atlantique – Bayer à San Diego et Novartis à Boston. Pour travailler avec eux, il faudrait les suivre... La proximité géographique, qu'on le veuille ou non, favorise les liens.

Int. : *De ce point de vue, votre localisation à Clermont-Ferrand n'est-elle pas une difficulté supplémentaire ?*

B. M. : Non, en aucun cas, à condition évidemment de se déplacer fréquemment. Mais nous ne perdons rien par rapport à Paris ou à tout autre lieu en Europe. Clermont-Ferrand est même un élément attractif dans le recrutement de collaborateurs internationaux. En revanche, cette ville a moins de succès auprès des Parisiens, mais dans un premier temps seulement !

IPO : retour sur un contexte boursier défavorable

Int. : *Pour quelles raisons avez-vous dû différer votre introduction en Bourse ?*

B. M. : Nous nous sommes lancés dans cette aventure dans le courant de l'année 2000 et, dès le début, nous avons manqué de chance. Après neuf mois de travail, les banques avec lesquelles nous préparions l'opération, prises dans des fusions, ont interrompu leur collaboration. Alors que nous reprenions à zéro avec deux nouvelles banques, la bulle financière high tech a éclaté. Les valeurs de biotechnologie et de génomique avaient bénéficié d'une embellie extraordinaire à la fin de l'année 2000, qui nous avait incités à tenter l'aventure et qui a pris brutalement fin au début de l'année suivante. Nous avons attendu six mois que les marchés, après avoir décliné, se stabilisent. En mai 2001, un pré-marketing favorable en Allemagne, en Angleterre et en Suisse, nous a convaincus de nous lancer. Mais ce n'est qu'un mois et demi après, une fois obtenue l'autorisation de la COB, que nous avons pu réunir tous les investisseurs. Or pendant notre *road show* européen, les marchés se sont effondrés de 25 %, dont 6 % le jour où nous attendions l'ensemble des ordres. Nous avons préféré arrêter le processus et le reporter, plutôt que de casser le prix de l'action.

Personne ne sait prévoir la prochaine ouverture des marchés... Mais nous savons désormais qu'une stabilité de six à neuf mois est nécessaire pour tenter une introduction en Bourse, sous peine de voir la fenêtre se refermer très brutalement, et sur soi.

Int. : *La préparation d'une introduction en Bourse est longue et coûteuse, mais elle fait rêver les équipes... Après cet échec, comment avez-vous réussi à maintenir leur motivation ? Comment vos banquiers envisagent-ils votre prochaine tentative ?*

B. M. : Ils ont eu des retours très positifs des investisseurs sur les fondamentaux de Meristem. Nous n'avons pas été les seuls à être touchés par cette déflagration du marché : toutes les introductions en Bourse de cette période ont été annulées. Du reste, tous nos efforts n'ont pas été perdus puisque cette opération nous a permis de nous faire connaître des financiers, qui ont conservé notre dossier. À nous d'être capables, lorsque nous les solliciterons à nouveau, de leur présenter un développement conforme avec celui que nous leur avons annoncé lors de ce premier *road show*. Si les conditions redeviennent favorables, je suis persuadé que Meristem a toutes ses chances.

En interne, cette déception a été, en effet, très difficile à vivre pour tout le monde, car notre espoir était grand. Et elle l'a été d'autant plus que l'un des nos champs a été détruit très peu de temps après... La solidité de notre équipe nous a été d'un grand secours dans cette période difficile.

Int. : *De nombreuses entreprises aux fondamentaux solides ont connu, comme vous, les conséquences difficiles d'un trou d'air des marchés. Comment finalement avez-vous trouvé les financements dont vous aviez besoin ? Vos interlocuteurs ont-ils tenté d'abuser de votre position de faiblesse ?*

B. M. : Nous avons, par bonheur, des actionnaires très solidaires. Ils ont fait plus qu'accomplir leur devoir en refinançant l'entreprise au-delà de leur quote-part, créant ainsi le climat de confiance qui nous a sauvés. L'opération n'a toutefois pas été facile et nous l'achevons tout juste. Grâce au soutien de nos principaux actionnaires, nous avons pu repousser avec fermeté les tentatives de certains d'abuser de notre situation difficile. Néanmoins, je peux vous dire qu'il n'est pas facile de refuser sept millions d'euros quand l'entreprise n'a plus que quelques mois de trésorerie devant elle !

Int. : *Vous avez parlé d'un déficit de la culture biologique en France. Il existe pourtant des fonds spécialisés dans les biotechnologies...*

B. M. : En effet, ils sont quelques-uns à revendiquer une expertise dans ce domaine. Malheureusement, ils investissent rarement dans des entreprises qui ont besoin de vingt à trente millions d'euros. Nous nous situons à ce fameux stade de développement intermédiaire où la recherche de financements est compliquée : nous ne sommes plus au début de notre aventure mais nous n'avons pas encore atteint le *break even*. Les grands fonds spécialisés dans les sciences de la vie possèdent une masse critique qui leur permet d'être très réactifs. Ce sont eux que nous visons en priorité.

Les OGM : une guerre médiatique

Int. : *La véritable crainte à l'égard des OGM ne porte-t-elle pas sur le risque de contamination des autres cultures ? Au Mexique, notamment, on redoute actuellement celle du maïs sauvage par le maïs transgénique. Avez-vous choisi les plantes sur lesquelles vous travaillez en fonction de ce risque ?*

B. M. : Les plantes transgéniques sont considérées, à tort, comme dangereuses. Les articles de journaux, qui entretiennent la méfiance et les polémiques, se contredisent les uns les autres, semaines après semaines. Dans cette confusion médiatique, où le sensationnel prime sur la rationalité, il nous est extrêmement difficile de faire entendre notre position, que voici.

Les surfaces que nous cultivons sont, tout d'abord, très limitées. Ensuite, le tabac n'est pas une plante alimentaire et ne se croise pas avec les plantes cultivées. En outre, nous coupons

les fleurs avant qu'elles n'arrivent à maturité car nous récupérons la protéine dans les feuilles : il n'y a donc pas dissémination possible du pollen de tabac transgénique. Quant au maïs, nous utilisons de multiples procédures afin que son pollen ne se diffuse pas, parmi lesquelles, les distances d'isolement, les pièges à pollen et la technologie de stérilité mâle. Leur application, proposée à l'EMEA, est clairement décrite par notre protocole réglementaire. En revanche, nos concurrents américains peuvent produire du maïs transgénique en plein champ sans recourir à un tel dispositif.

Int. : *Face aux destructions de champs, et amalgame pour amalgame, puisque vous produisez des médicaments, pourquoi ne pas vous défendre par une campagne de communication offensive ?* « José Bové détruit la production d'albumine qui aurait permis de sauver cinq cents grands brûlés. » ; « Traitement de la mucoviscidose : un an de retard dans la production des médicaments par la faute de José Bové »...

B. M. : Nous nous sommes évidemment posé cette question. Mais après consultation d'agences de communication spécialisées, nous sommes arrivés à la conclusion que nous ne pouvions pas prendre à témoin les malades, dont les familles sont déjà particulièrement éprouvées, et qu'une communication réactive serait plus risquée qu'autre chose : sur le plan politique, la valorisation médicale des plantes transgéniques pourrait être récupérée par les grands groupes agrochimiques afin de passer en force leurs productions ; sur le plan financier, attirer l'attention sur la fragilité de Meristem ne ferait qu'inquiéter les investisseurs.

Au sein même de l'Association française de lutte contre la mucoviscidose, les avis divergent sur les OGM. Elle n'est pas allée au-delà d'une simple déclaration condamnant la destruction de nos champs, et personne n'a vraiment voulu reprendre le flambeau au niveau politique ou associatif.

Produire au champ

Int. : *L'agriculture est aléatoire. Comment réussissez-vous à la maîtriser ? Comment vous protégez-vous des risques climatiques ?*

B. M. : Nous ne possédons ni nos propres champs, ni nos propres agriculteurs. Ceux auxquels nous faisons appel sont considérés comme des prestataires de services de très haut niveau. Nous leur fournissons la semence, dont nous sommes propriétaires, ainsi qu'un protocole de production très strict, à respecter impérativement : ils ne doivent utiliser ni insecticide ni pesticide, situer leur champ à une distance précise des autres cultures et se préparer à être inspectés à tout moment par Meristem.

Quant au risque climatique, nous l'anticipons en surproduisant légèrement au champ et sous différents climats.

Int. : *L'utilisation des plantes transgéniques dans la production de médicaments est reconnue comme un progrès. Étant donné leur très forte valeur ajoutée, pourquoi ne pas s'offrir le luxe de précaution de les cultiver en serre, et non en champ ?*

B. M. : Le passage au champ permet de réduire drastiquement les coûts de production et rend possible du même coup la mise sur le marché de médicaments innovants. La Lipase ne pourrait pas être commercialisée si elle n'était pas issue de la culture en champ. En outre, le gage donné par une culture de précaution en serre serait tout à fait gratuit puisqu'il est certain et admis – de nombreuses études l'attestent – que la culture en champ ne présente aucun danger. Promouvoir la culture en serre reviendrait à céder à la pression médiatique en accréditant un risque en réalité inexistant.

Des plantes et des hommes

Int. : *Quelles sont les compétences dont vous avez cherché à vous entourer au sein de Meristem ?*

B. M. : Le savoir-faire de l'équipe initiale de chercheurs, issue de Limagrain et toujours au complet aujourd'hui, s'est enrichi au fil du temps de compétences nouvelles dans le génie génétique. Nous avons notamment fait appel à un spécialiste allemand des cellules de mammifère, qui travaillait auparavant pour un concurrent et qui connaît parfaitement les avantages et les inconvénients des différentes technologies. Aujourd'hui directeur scientifique de Meristem, son expérience permet des croisements de technologies et de disciplines très enrichissants.

Pour traiter les questions réglementaires, nous avons recruté un médecin des hôpitaux de Paris. Notre directeur industriel est un ancien spécialiste de la fermentation d'Aventis. Enfin, un anglais nous a rejoints à la direction financière après un remarquable parcours international.

De manière générale, nous recherchons des compétences internationales et pluridisciplinaires.

Int. : *À quel stade de développement de l'hémoglobine en êtes-vous aujourd'hui ? Jusqu'où intervenez-vous dans la production des médicaments ?*

B. M. : L'hémoglobine, protéine complexe, a constitué un projet phare de démonstration pour Meristem. Comme je vous l'ai dit, nous la produisons active et conforme, et nous l'avons brevetée ; nous sommes fiers de ce premier succès. Mais elle n'est pas injectable pure : son encapsulage est nécessaire. Nous cherchons donc un partenaire pour développer une galénique adaptée et aboutir in fine au médicament.

En ce qui concerne notre stratégie de développement, notre objectif est d'atteindre la phase clinique II, celle de la démonstration de l'efficacité thérapeutique, qui correspond à des engagements financiers à notre mesure, contrairement à la phase clinique III, très coûteuse. Quant à la production, nous livrons à nos partenaires le principe actif brut. Ils se chargent des étapes suivantes jusqu'à la commercialisation du médicament.

Présentation de l'orateur :

Bertrand Merot : docteur en générique, il a été chercheur en agronomie pour les pays en voie de développement. Après avoir passé un MBA, il a rejoint l'industrie où il a exercé diverses fonctions. Il a été à l'origine de la création en 1998 de Meristem Therapeutics. Il est en outre membre du conseil scientifique de l'université Blaise Pascal et a été plusieurs fois requis comme expert auprès de la Communauté économique européenne.

Diffusion juillet 2002