

Rapport de Mission

Site Sanofi de Toulouse

Jean-Pierre Saintouil

Expert scientifique

Professeur François Amalric



Contenu

I - INTRODUCTION	5
1. Cadre de la mission	5
2. Méthodologie	5
3. Avertissements et remerciements	6
II – LE CONTEXTE REGIONAL.....	6
1. Composants scientifiques et cliniques de l’Oncopole de Toulouse	8
2. Des projets structurants.....	12
3. L’environnement scientifique de l’Oncopole	13
4. Structures d’aide au montage de projets et de financement	14
III - Sanofi et le contexte de l’industrie pharmaceutique.....	16
IV - Le site Sanofi de Toulouse.....	16
1. Les Unités de Recherche	17
➤ Early to Candidate (E2C).....	17
➤ Maladies Infectieuses (TSU ID).....	18
➤ L’Unité Exploratoire (UE).....	18
2. Les plates-formes	19
➤ Les plates-formes Lead Generation & Candidate Realization (LGCR):.....	19
➤ Biologics.....	19
➤ DSAR	20
➤ CSO (Biostat R&C).....	20
3- Les Fonctions supports du site et fonctions transverses	20
V- LES PROPOSITIONS.....	21
1. Maintien de la bannière Sanofi à Toulouse.....	21
➤ Transformer le site de Toulouse en centre d’ « Open innovation »	21
➤ Les fonctions support Sanofi	26
➤ Des laboratoires communs avec l’Université et les EPST.....	27
2. implantation et accueil sur le site d’entreprises innovantes	28
➤ Une spin-off dans le domaine de l’Oncologie 2TMe	28
➤ Des start-up	29
3. Valorisation du foncier	30
VI - CONCLUSIONS	30
VII. ANNEXES	31

RESUME

L'industrie pharmaceutique doit effectuer une mutation profonde induite par des causes multiples : apparition des médicaments biologiques conduisant à des thérapies ciblées (coût de développement élevé et marché réduit), échec de caractérisation de nouveaux « blockbusters » visant un très large marché, réglementation de plus en plus contraignante portée par le principe de précaution, remboursements des médicaments revus à la baisse, apparition des génériques, dans un contexte scientifique mondial ouvert qui connaît une explosion des connaissances dans le domaine du vivant. Devant ce nouveau paysage, l'organisation de la recherche et du développement de la majorité des entreprises pharmaceutiques qui dégageaient des marges importantes dans un marché captif doit être complètement revue ; ceci les conduit à s'engager dans des restructurations de leur R&D visant à augmenter innovation et efficacité en s'appuyant sur l'ensemble des chercheurs du monde académique et des Biotechs.

C'est dans ce contexte que Sanofi a décidé un plan de restructuration de sa R&D. Ce plan prévoit de rassembler sur des sites dédiés les chercheurs travaillant dans un même domaine thérapeutique (Cancer à Vitry et Boston, Infectieux à Lyon, Diabète à Francfort, vieillissement à Chilly Mazarin) et de concentrer tous les efforts sur un nombre limité de programmes à fort potentiels afin d'augmenter le nombre de molécules susceptibles d'être mises sur le marché dans un avenir proche.

Suite à l'annonce par Sanofi, le 5 juillet 2012 du plan de restructuration de ses activités de recherche et développement en France, une mission a été nommée par le Ministre du redressement productif le 6 février 2013 ayant pour but de proposer, suite à une expertise du site, des pistes permettant de maintenir l'emploi et l'expertise scientifique du site Sanofi de Toulouse.

L'ensemble des informations recueillies lors de cette mission, nous amène aux propositions détaillées dans ce rapport dont le maintien d'une activité de R&D sous la bannière Sanofi, sur le site de Langlade à Toulouse :

1/ Transformer le site de Toulouse en créant un centre d'« Open Innovation ».

La mission de cette nouvelle entité sera d'identifier et de valider de nouveaux candidats médicaments au travers de collaborations avec les laboratoires académiques et les sociétés de Biotechnologies tant au niveau régional qu'international, tout en maintenant une activité d'appui aux différentes unités thérapeutiques (TSU). Ces nouvelles molécules seront ensuite proposées aux différentes unités thérapeutiques (Oncologie, Infectieux, Diabète, vieillissement etc...) qui en poursuivront le développement.

Le plan de restructuration de Sanofi, qui souhaite concentrer les efforts des différentes unités thérapeutiques sur un nombre plus restreint de programmes prometteurs, risque en effet d'induire une perte en capacité d'innovation.

Ce projet d'« Open Innovation » représente donc une véritable opportunité pour le groupe.

Le centre de Toulouse répondra ainsi à deux objectifs majeurs du groupe Sanofi :

(i) Accélérer les cycles du processus de découverte de nouveaux candidats médicaments dans tous les domaines thérapeutiques

(ii) S'ouvrir sur l'extérieur pour développer un enrichissement croisé public-biotech-Sanofi

2/ Créer des structures communes avec le monde académique régional sous forme de laboratoires communs, en particulier avec l'équipe Tuberculose et des équipes de l'Unité Exploratoire de Sanofi dans les domaines de la recherche de nouvelles cibles, de modes d'adressage innovants et de la recherche de biomarqueurs.

3/ Création et accueil d'entreprises innovantes sur le site :

Une spin-off dédiée au développement de solutions thérapeutiques innovantes pour le traitement des patients atteints de cancer en ciblant le microenvironnement tumoral, en interaction étroite avec les équipes de l'Oncopole de Toulouse

Des start-up proposées par des salariés du site actuel (endogènes) s'installeront sur le site et seront soutenues par Sanofi dans leur création et leur financement initial.

Des start-up exogènes, souhaitant s'installer sur l'Oncopole de Toulouse, pourront également être accueillies, avec les start-up endogènes, dans les 3.000 m² de laboratoires et de bureaux des anciens bâtiments du site.

4/ Les services supports Sanofi seront en soutien de cet ensemble tourné vers l'innovation

5/ Enfin des pistes pour la valorisation du foncier sont également proposées pour accueillir les facultés de Pharmacie et d'Odontologie, par exemple, qui souhaitent rejoindre l'Oncopole.

Ces propositions ne devraient pas engendrer de perte d'emplois. Sur les 612 emplois actuels, environ 500 seraient maintenus sur le site réorganisé, en tenant compte des près de 80 départs anticipés à la retraite et des différents employés qui rejoindraient les sites dédiés du groupe (Lyon, Vitry...).

I - INTRODUCTION

1. Cadre de la mission

Suite à l'annonce par Sanofi, le jeudi 5 juillet 2012, lors d'un comité de groupe, d'un plan de restructuration de ses activités de recherche et développement en France, concernant particulièrement le site de Toulouse, une mission a été décidée par le Ministre du redressement productif. Cette mission dont le but est de déterminer des pistes permettant le maintien de l'emploi et de l'expertise scientifique sur le site Sanofi de Toulouse a démarré ses travaux le 6 février 2013. La méthodologie utilisée a consisté en des rencontres avec les différents personnels, les décideurs économiques et politiques locaux et régionaux, les représentants des syndicats et la direction de Sanofi.

Le Professeur François Amalric a accepté de contribuer à l'analyse des forces du site et à l'élaboration des propositions présentées dans cette synthèse. Ces propositions prennent en compte les interactions actuelles et potentielles du site de Toulouse avec l'écosystème régional et avec l'ensemble de l'entreprise Sanofi.

2. Méthodologie

La mission nous a permis d'évaluer l'ensemble du site Sanofi Toulouse au travers de 34 fiches descriptives d'activité et de 31 fiches d'opportunité de projets qui ont été rédigées et proposées par les personnels du site. Plus de 50h d'entretiens ont été menées avec les rédacteurs de ces fiches.

Les modèles de ces fiches, auxquels Wilfrid Legendre de Kea&Partners a participé à la conception, sont présentés en annexe 1 de ce rapport.

Nous avons rencontré deux fois l'intersyndicale du site ainsi que la majorité des syndicats lors de réunions séparées, en présence de leurs représentants nationaux.

Des rencontres avec les principaux dirigeants de Sanofi : Philippe MONTEYNE - Vice-Président R&D France, Malika HAIMEUR - Vice-Présidente LGCR, Bruno LAFORGE - Ressources Humaines R&D, Christian LAJOUX - Présidence France, Roberto PUCCI - Ressources Humaines monde, Elias ZERHOUNI - Président monde R&D et Chris VIEHBACHER - Directeur Général Groupe ont été réalisées.

Différents responsables politiques, institutionnels et scientifiques régionaux ont été également rencontrés :

Eric Tardieu - Directeur général adjoint de Toulouse Métropole, chargé de l'économie, Jean-Louis Chauzy - Président du CESER Midi-Pyrénées, Christophe Borgel – Député de la Haute Garonne, Pierre Cohen - Député Maire de Toulouse, Jean Tkaczuk-Président de la commission Recherche et enseignement supérieur du conseil Régional, Martin Malvy - Président de la région Midi Pyrénées, Henri Michel Comet - Préfet de la région Midi Pyrénées.

Jacques Léglise - Directeur du CHU de Toulouse, Jean-Pierre Delord – Responsable de l'Unité de Recherche Clinique de l'Institut Claudius Regaud, Gilles Favre responsable de l'UMRS 1037 / ERL 5294 du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, Armelle Barelli - Déléguée Régionale Inserm Midi-Pyrénées et Limousin, Bertrand Monthubert – Président de l'Université Paul Sabatier. ,

Trois courriers, dont une lettre commune signée par les Directeurs du CHU et de l'Institut Claudius Regaud, une signée par le Député Maire de Toulouse et la troisième signée par le Président de la

région Midi Pyrénées ont été adressés à la Direction de Sanofi afin de confirmer et souligner l'importance de maintenir la présence de Sanofi à Toulouse tant d'un point de vue scientifique que d'un point de vue socio-économique.

Enfin, deux rencontres ont eu lieu avec André Syrota et Thierry Philip chargés par le Ministère de la Santé et de l'Enseignement Supérieur d'une mission sur l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse.

3. Avertissements et remerciements

Etant donné le caractère stratégique des données qui ont été portées à notre connaissance afin de nous permettre de réaliser une analyse précise de l'activité et du potentiel du site de Sanofi Toulouse ainsi que les interactions avec les autres sites du groupe et les collaborations extérieures, ce rapport ne reprend pas d'informations confidentielles et décrit délibérément des informations et des concepts généraux.

En particulier le contenu des 65 fiches descriptives d'activité et d'opportunités qui nous ont été remises par les salariés ne figure pas dans ce rapport.

Nous tenons à remercier l'ensemble des salariés et la direction du site de Toulouse qui, par leur implication et leur contribution à cette mission, nous ont permis d'identifier et d'élaborer les propositions figurant au chapitre V.

Nous tenons également à remercier les responsables politiques, institutionnels et scientifiques que nous avons rencontrés, en particulier Pierre Cohen - Député maire de Toulouse, Martin Malvy - Président de la région Midi Pyrénées, Henri Michel Comet - Préfet de la région Midi Pyrénées, Jacques Léglise - Directeur du CHU de Toulouse et Michel Attal - Directeur Général du Centre Claudius Regaud pour leur écoute et leur aide lors de notre mission et les courriers de soutien qu'ils ont rédigé.

II – LE CONTEXTE REGIONAL

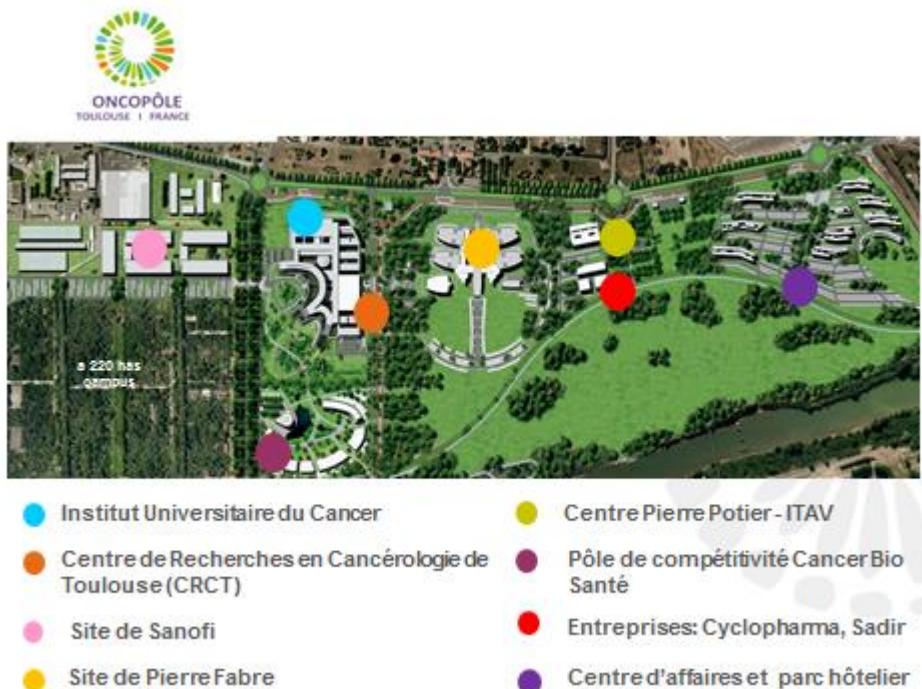
Dans le cadre de l'appel à projets du grand emprunt, les initiatives d'excellence (IDEX), l'Université de Toulouse (UT) a été retenue parmi les huit campus universitaires et de recherche français à vocation mondiale. L'UT comprend 4 universités, 12 écoles d'ingénieur et 6 instituts et écoles. Riche de 94000 étudiants, 7100 chercheurs et enseignants chercheurs, l'UT est le deuxième site universitaire de France. Les principaux organismes de recherche nationaux (CNRS, Inserm, Inra, CEA, IRIT) sont présents sur site et sont particulièrement actifs dans les domaines des sciences du vivant. Le CHU classé « fort chercheur » par la DHOS et le centre anticancéreux Claudius Regaud sont fortement impliqués dans les essais cliniques et dans la recherche thérapeutique. Plusieurs investissements d'avenir ont été obtenus dont les plus marquants dans le domaine des sciences de la vie sont : le Pôle Hospitalo-universitaire en Cancérologie (CAPTOR), seul PHUC lauréat avec celui de Paris et un LABEX ciblé cancer (TOUCAN).

La région Midi-Pyrénées est la première région française pour la part du PIB consacrée à la recherche et développement (publique et privée), soit 4,2% dont 2,5% provenant de la R&D des entreprises. Ceci reflète un développement continu des activités économiques de la région qui a conduit à la mise en place d'un réseau extrêmement dense d'entreprises développant des recherches appliquées avec le monde académique.

Suite à la catastrophe industrielle d'AZF, il y a 12 ans, il a été décidé de créer sur le site de Langlade, jouxtant les installations de Sanofi, un Oncopole sur les 220 hectares libérés. L'Oncopole regroupera, début 2014, un ensemble d'acteurs clés dans le domaine de l'Oncologie : un nouvel hôpital de 306lits dédié au cancer, un centre de recherche de l'Inserm, un hôtel à projets de recherche et une pépinière d'entreprises (ITAV), le centre de Recherche et Développement du groupe Pierre Fabre, et le centre R&D de Sanofi. Plusieurs services supports seront présents sur le site (hôtels, restaurants, banques, crèche). Les investissements public-privé ciblés sur ce projet s'élèvent à plus de 1,2 milliard d'euros. Ce campus exceptionnel, permettant de rassembler sur un même site des chercheurs, cliniciens, patients, industriels, fait de Toulouse un pôle fortement attractif pour le monde socioéconomique de la santé. L'Oncopole s'inscrit dans le contexte toulousain de recherche en biologie/médecine /santé, soit un total de plus d'un millier de chercheurs.



1. Composants scientifiques et cliniques de l'Oncopôle de Toulouse



✓ L'Institut Universitaire du Cancer

L'IUC se compose d'un hôpital dédié au cancer et d'un centre de recherche très étroitement associés.

L'IUC permettra d'optimiser l'offre de soins en cancérologie et de créer un espace régional commun du cancer en Midi-Pyrénées. Le projet a aussi pour but de promouvoir la recherche en cancérologie, sous tous ses aspects : recherche clinique, translationnelle, fondamentale, épidémiologique. L'IUC aura sa propre structure de recherche clinique, dont des unités dédiées pour les phases 1, 2 et 3 pour lesquelles un label « établissements partenaires » sera créé. Il disposera d'un Centre de Ressources Biologiques unique, géré par les anatomo-pathologistes, de plates-formes et s'appuiera sur la présence « intra-muros » d'un centre de recherche Inserm, le CRCT.

Le nouvel hôpital dont l'ouverture est prévue en avril 2014, est issu de la fusion de l'Institut Claudius Regaud (ICR), Centre de Lutte Contre le Cancer et de certaines des activités oncologiques du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, notamment l'onco-hématologie, l'anatomie-pathologie et des laboratoires de biologie. Il sera renforcé par le réseau Oncomip / hématomip qui coordonne en Midi-Pyrénées 65 institutions de soins et le Réseau Thématique de Recherche et de Soins (RTRS) de Toulouse, l'un des deux RTRS labellisés en France, qui coordonne 64 équipes toulousaines. L'ensemble disposera d'une surface de 22500 m² pour un total de 306 lits.

L'ICR est l'un des 20 centres français de lutte contre le cancer. Il prend en charge 5000 nouveaux patients par an et gère 130 essais cliniques dont 40 études « phase précoce ». Son activité en recherche clinique est très importante puisque son taux d'inclusion de patients dans différents essais est supérieur à 20%, chiffre très supérieur à la moyenne nationale. Il a réalisé 800 inclusions en 2012 dont plus de 200 patients en phase précoce. De plus 300 autres inclusions ont été réalisées dans des essais dont l'ICR est promoteur, soit un total de 1100 patients inclus. Le centre a obtenu la certification ISO 9001 pour la « production organisation de recherche clinique en oncologie ».

Le CHU qui est issu d'une structure hospitalière fondée en 1080, fonctionne avec plus de 12 000 personnes pour 2 856 lits. Il prend en charge annuellement près de 10 000 patients porteurs de cancers, gère 271 essais cliniques en cours et assure la promotion de 54 programmes de recherche clinique financés par l'Institut National du Cancer (INCa).

L'activité de recherche clinique en oncologie de l'ICR et du CHU est résumée dans le tableau ci-dessous :

2010	CHU	ICR
Nombre total d'essais	271	103
A promotion industrielle	56	84
A promotion institutionnelle	199	9
Promus par l'établissement	16	10

Activités de soin de l'IUC : L'hôpital de 306 lits comprendra 1200 professionnels de santé. Les disciplines présentes sur site seront : l'hématologie, la prise en charge médicale et chirurgicale de la gynécologie, l'ORL, les mélanomes et les sarcomes ainsi que la prise en charge médicale et radiothérapie des cancers urologiques. Pour cela, l'IUC disposera de toutes les structures nécessaires d'hospitalisation traditionnelle et de jour, de consultations, de médecine interne, de réanimation, blocs opératoires, radiothérapie externe (y compris l'hadronthérapie) et métabolique, service d'anatomo-pathologie et la tumorothèque associée (regroupant sur site l'ensemble des acteurs et des moyens actuels de l'ICR et du CHU) et les laboratoires de biologie.

C'est une spécificité unique du site de Toulouse de réunir ainsi sur un même campus monothématique consacré aux tumeurs malignes, les lésions solides et l'hémato-oncologie.

L'unité de Recherche Clinique, propre à l'IUC, sera organisée autour de 2 unités d'hospitalisation de jour (avec un total de 22 places) et 8 lits d'hospitalisation conventionnelle, disposant de structures propres pour la promotion, le soutien aux investigateurs et la coordination des essais.

La réunion dans un même site de la biologie oncologique, de l'anatomo-pathologie, et du CRB doit permettre de soutenir très efficacement l'étude intégrée des biomarqueurs moléculaires ou autres.

L'architecture inclut dans la structure même de l'IUC une unité de 10 000 m² pour des laboratoires de recherche du CRCT. Cette conception affiche la volonté de l'IUC d'être un centre médical tourné vers l'innovation et la recherche :

- du lit du malade à la paillasse des laboratoires pour poser les questions pertinentes, fournir des échantillons renseignés dans le but d'identifier de nouveaux marqueurs, cibles thérapeutiques ou marqueurs diagnostiques ou pronostiques,
- des laboratoires à la prise en charge des patients via la recherche clinique, pour réduire au maximum les délais des transferts technologiques et des applications des découvertes scientifiques à la pratique médicale.

✓ Le Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT)

Le Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT) est une unité mixte de recherche Inserm-Université (UMR 1037). Il regroupe actuellement 200 personnes, dont environ un quart de chercheurs statutaires, un quart d'enseignants-chercheurs (pour l'essentiel hospitalo-universitaires) et la moitié de chercheurs contractuels doctorants et post-doctorants. L'activité menée par les douze équipes constitutives du CRCT porte sur la biologie moléculaire de la cellule cancéreuse, sur la biologie tumorale (microenvironnement, angiogenèse, métabolisme), sur l'héma-to-oncologie et l'immunologie des tumeurs, et enfin sur les thérapeutiques expérimentales.

Ces groupes de recherches mènent leurs travaux sur différentes questions d'oncologie fondamentale ayant trait aux tumeurs hématopoïétiques (leucémie, lymphomes, myélome multiple), aux cancers du tractus digestif (pancréas, foie, colon) ainsi qu'aux cancers gynécologiques, aux tumeurs cérébrales, cancers du poumon et dans une moindre mesure au mélanome.

La production scientifique au cours des cinq dernières années représente environ 800 publications et une trentaine de brevets, dont plusieurs sont actuellement licenciés et développés par plusieurs sociétés pharmaceutiques dont certaines ont été créées par les chercheurs du centre.

Les différents départements du CRCT ont pour objectif de découvrir puis proposer de nouveaux outils de diagnostic/pronostic (biomarqueurs), des nouveaux mécanismes d'oncogenèse (cibles), et de nouvelles molécules (thérapeutiques). Leur intégration à l'IUC, le continuum clinico-fondamental des personnels et la cohérence médicale du CRCT et de l'IUC (principalement hématologie, tractus digestif et gynécologie) vise à permettre un transfert très rapide des résultats de la recherche au lit des malades.

Les groupes actuels n'occuperont qu'une partie des surfaces disponibles dont près de 50 pour cent sont ouvertes à l'accueil d'équipes extérieures qui viendraient renforcer les thématiques développées et amener de nouvelles compétences.

La synergie entre le CRCT et de l'IUC est attestée par :

- des bâtiments accolés l'un à l'autre et reliés entre eux à plusieurs niveaux
- des personnels hospitalo-universitaires communs
- dix plates-formes communes : tumorothèque, histopathologie, histomorphologie, cytométrie en flux, microscopie confocale, vectorologie L3, production d'anticorps monoclonaux, protéomique et spectrométrie de masse, transcriptomique, bioinformatique.

✓ L'Institut des Technologies Avancées en Sciences du Vivant (ITAV)

Hébergé au sein du Centre Pierre Potier, bâtiment de la Communauté Urbaine Toulouse Métropole, l'ITAV est organisée en Unité Mixte de Service (CNRS, PRES Université de Toulouse), l'UMS 3039, créée le 1er janvier 2009, et en une pépinière d'entreprises de biotechnologies, le tout situé dans un même bâtiment pour faciliter l'innovation, le transfert technologique et la valorisation.

L'unité Mixte de Service accueille des équipes-projets autour de trois plates-formes technologiques dédiées aux recherches interdisciplinaires :

- bio-nanotechnologie,
- chimie-biologie-chimie de synthèse automatisée,
- imagerie photonique multi-échelle.

Les équipements de ces plates-formes s'inscrivent en complément de l'existant des laboratoires toulousains et des plates-formes de GénoToul (ensemble de plates-formes technologiques ayant reçu une reconnaissance nationale avec le label IBISA et soutenu par la Région). Ces équipements sont mis à la disposition des partenaires publics (laboratoires et EPST) et privés (start-up de la pépinière et entreprises de droit privé).

✓ L'Etablissement Français du Sang (EFS)

Implantation prévue en 2014 sur le site de l'Oncopole d'un pôle multidisciplinaire : cellules souches, thérapie cellulaire et médecine régénérative.

L'EFS a décidé de s'engager sur le site de l'Oncopole pour développer des activités translationnelles et de production de cellules souches adultes thérapeutiques traduisant des liens forts avec le CHU et l'IUC, tout en s'engageant sur une recherche amont par son investissement dans l'UMR STROMALab. Ses objectifs sont :

- l'utilisation de cellules souches adultes des tissus adipeux (STROMALab) en thérapie cellulaire avec une première mondiale concernant l'essai clinique ACellDream.
- la possibilité de constituer un ensemble allant de la recherche amont jusqu'à l'aval (start-up, industries) en passant par l'enseignement et les sciences sociales, ce qui représente à l'échelle de la région l'équivalent d'une filière multidisciplinaire.
- L'utilisation de cellules phénotypées après différenciation de cellules souches par les industriels de la pharmacie pour des essais de criblage, d'efficacité et de toxicité ;

L'UMR 5273 UPS/CNRS, EFS - Inserm U1031 STROMALab :

- concentre l'activité la plus importante et la plus accomplie dans le domaine avec une activité translationnelle en pointe au niveau mondial.
- 45 personnes entièrement consacrées à ce type d'activités dont une des tutelles est l'EFS pour laquelle elle représente la partie recherche amont.
- très fortement connectée à l'international au travers de plusieurs projets européens du 7^{ème} PCRD (REBORNE, ADIPOA, précédemment CASCADE)
- détentrice de plusieurs brevets dans le domaine
- à l'origine de l'émergence d'une start-up : CSA21
- un élément majeur dans le projet infrastructure « Investissements d'Avenir » ECellFrance = structure nationale de production de cellules souches adultes à des fins académiques, cliniques et industrielles.
- avec le soutien de la Région, mise en place d'un centre de R&D/production associé à l'unité de recherche STROMALab avec ses autres tutelles (INSERM, CNRS & UPS).
- crédibilité nationale fortement renforcée par la reconnaissance internationale (plusieurs projets FP7 dans le domaine
- rassemble 90% des capacités de production du réseau national d'ECellFrance (majoritairement sur Toulouse).
- Le dossier de production (IMPD : innovative medicinal product dossier) de cellules des tissus adipeux développé en collaboration avec STROMALab a été accepté par les autorités réglementaires en France (ANSM) et en Allemagne (PEI). Ainsi, cette structure produit déjà pour l'Allemagne et bientôt l'Italie.

✓ Oncomip

Oncomip est un réseau régional labellisé par l'INCa qui coordonne l'activité de 65 établissements de la région participant à la prise en charge de patients porteurs de cancers. Son objectif principal est d'homogénéiser la prise en charge des patients et d'assurer aussi bien dans les zones urbaines que rurales une prise en charge optimale des patients.

Le réseau collecte les données épidémiologiques régionales sur les cancers, à partir des statistiques de l'assurance maladie (mises en ALD), ou d'estimation de l'incidence réalisées à partir d'une modélisation de l'ensemble des données française. Pour le département du Tarn, les données proviennent du Registre des Cancers du Tarn qui participe au réseau français des registres de cancers (Réseau FRANCIM) et collabore avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'Institut National du Cancer (INCa) dans le cadre du programme national de surveillance des cancers.

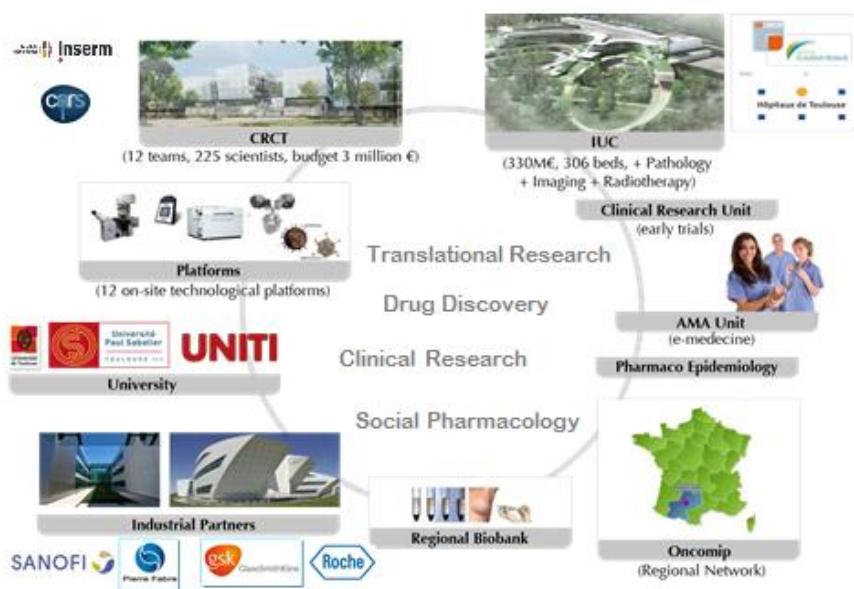
Oncomip est aussi un moyen très utile et efficace dans la recherche translationnelle et clinique par le recrutement de patients dont les files actives sont actualisées à mesure, par la coordination d'une équipe mobile de recherche clinique pour aider les investigateurs de la région, hors ICR et CHU, et de gérer une biobanque régionale, supportée par l'INCa, qui dispose actuellement de plus de 2000 échantillons. C'est encore une structure précieuse pour des études de pharmacologie sociale. Ainsi, via Oncomip, l'Oncopole de Toulouse est ouvert sur l'ensemble des établissements de soin du cancer de la région Midi-Pyrénées, tant en ce qui concerne le soin que la recherche. Oncomip a encore un rôle d'information auprès du public qui peut accéder à de nombreuses informations sur le site internet du réseau.

2. Des projets structurants

- ✓ Le LABEX TOUCAN (Toulouse Cancer) : projet de recherche de cinq des douze équipes du CRCT, centré sur les hémopathies malignes en rechute, a été lauréat du programme «Laboratoires d'Excellence» des investissements d'avenir.
- ✓ CAPTOR : le projet CAPTOR (Cancer Pharmacology of Toulouse Oncopole and Region) a été l'un des deux projets lauréats de l'appel à projet Pôle Hospitalo Universitaire de Cancérologie (PHUC) dans le cadre des investissements d'avenir. Ce projet a été financé à hauteur de 10 millions d'euros pour les cinq années à venir. La réussite de CAPTOR représente une reconnaissance par l'Etat de la qualité du projet médico-scientifique de l'Oncopole de Toulouse, du potentiel des équipes le constituant et de leur expertise d'intervention (chimie, biologie, médecine, sciences sociales).

CAPTOR est centré sur le développement de médicament anti-cancéreux et s'articule autour de 4 axes : Innovation, Recherche clinique, Pharmacologie sociale, Education (voir schéma ci-dessous)

CAPTOR: Cancer Pharmacology of Toulouse Oncopole & Region



3. L'environnement scientifique de l'Oncopole

Plusieurs partenaires institutionnels, regroupant plus d'un millier de chercheurs, sont fortement engagés dans la recherche biomédicale, soit au niveau du CHU de Toulouse soit au travers d'unités Inserm et CNRS. Plusieurs d'entre eux développent des projets en collaboration avec Sanofi.

✓ Le CHU :

Les ressources financières institutionnelles et industrielles mobilisées par le CHU sur projets de recherche ont été de 12,5 millions d'euros en 2010. Ceci correspond à 162 projets de recherche clinique promus par le CHU, 513 par des partenaires institutionnels et 517 études cliniques à promotion industrielle. Plusieurs équipes médicales participent en collaboration avec Sanofi à la lutte contre le diabète au travers de projets de développement de nouvelles molécules. Dans un autre domaine, le Gérontopole poursuit la recherche sur les pathologies du vieillissement et permet aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'avoir accès aux essais thérapeutiques. Sanofi a choisi de mettre en place la première étude de phase II européenne sur l'efficacité d'un anticorps monoclonal dans le sud de la France avec une coordination assurée par le Gérontopole. De nombreux autres partenariats lient Sanofi aux cliniciens du CHU.

✓ La plate-forme e-santé

Le projet de plate-forme d'innovation PlatinnEs, porté par le Centre e-Santé de Midi-Pyrénées et labellisé par les pôles de compétitivité Aerospace Valley et Cancer-Bio-Santé, vient d'être labellisé dans le cadre de l'appel à projets national « Plate-forme d'Innovation ». PlatinnEs vise à accompagner les industriels dans toutes les phases de développement de leurs projets e-santé. C'est un guichet unique proposant un portefeuille d'experts reconnus (analyse de marché, financement, ingénierie et montage de projets) et de sites d'essais cliniques. L'ambition est de gagner environ un an dans le processus de développement d'une solution e-santé. Aujourd'hui association loi 1901, PlatinnEs doit devenir une Société Coopérative d'Intérêt Collectif (SCIC) permettant d'associer acteurs publics et privés.

✓ *Les laboratoires académiques*

La Fédération de Biologie de Toulouse (FRBT, 700 personnes) réunit six Unités Mixtes CNRS/UPS qui étudient les mécanismes fondamentaux du vivant dans différents modèles animaux d'intérêt majeur en cancérologie (poisson zèbre, la drosophile, souris...). Les thèmes principaux sont la biologie du développement, la régulation génique et l'épigénétique, le microenvironnement tumoral, les cellules endothéliales, inflammation et cancer. Dans cette fédération, l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (300 personnes) a pour objectif d'appliquer les méthodes et les concepts modernes de la biologie cellulaire, moléculaire et structurale à l'identification et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques dans le domaine du cancer et de la tuberculose. Le département Mécanismes Moléculaires des Infections Mycobactériennes (MMIM) a découvert trois cibles originales dont une vient de passer en HTS dans le cadre d'un contrat de collaboration avec Sanofi, le projet MYCA qui a été financé par la Région à hauteur de 1 million d'euros.

Dans le domaine de l'ingénierie, le laboratoire d'Analyse et d'Architecture des Systèmes (LAAS-CNRS, 600 personnes) poursuit des travaux de pointe dans le développement de nouvelles technologies, notamment les nanotechnologies et collabore étroitement avec des équipes médicales pour adressage et vectorisation de molécules d'intérêt thérapeutique.

L'implantation programmée du CEA pour la fin de l'année amènera un atout supplémentaire pour le développement des nouvelles technologies dans le domaine de la santé au travers de collaborations avec les différents acteurs de l'Oncopole

En conclusion l'écosystème toulousain est très riche dans le domaine des sciences du vivant et dans ses applications biomédicales. De nombreuses collaborations avec les équipes de Sanofi sont en cours et ne pourront que s'amplifier et devenir plus efficace dans le cadre de la nouvelle organisation proposée ci-après. Ces collaborations pourraient être formalisées par la création de plusieurs laboratoires communs avec des équipes de Sanofi.

4. Structures d'aide au montage de projets et de financement

✓ *Le Pôle de Compétitivité Cancer-Bio-Santé*

Le Pôle de Compétitivité Cancer-Bio-Santé (CBS) regroupe les principaux acteurs qui contribuent à la lutte contre le cancer en Midi-Pyrénées : activités cliniques, centres de recherche et industriels de l'agro-alimentaire, de la pharmacie dont Sanofi, des biotechnologies, des sciences et technologies de l'information et des micro-nano-technologies, formation, associations. Il est régi par l'Association Cancer-Bio-Santé créée en 2005, dont le Conseil d'Administration de 33 membres a mission de valoriser les actions industrielles, de recherche et de formation du pôle.

Le pôle a pour ambition de proposer une approche globale et continue de la lutte contre le cancer en Midi-Pyrénées par la prévention, notamment au niveau de l'alimentation, et par l'accélération des transferts technologiques. En assurant un croisement entre formation, recherche, soins et industrie, en favorisant les synergies entre tous les acteurs et les projets multidisciplinaires, le pôle CBS a pour objectif à la fois de favoriser les innovations thérapeutiques au bénéfice du patient et de créer des richesses (création d'entreprises, partenariats, propriété intellectuelle, innovations) et des emplois. Le pôle a quatre missions principales :

- encourager les coopérations entre tous les acteurs de l'innovation en fournissant un support aux montages de projet et à la rédaction de demande de financement,
- favoriser la découverte de nouveaux traitements, médicamenteux ou non, contre le cancer, en facilitant les collaborations public-privé et les projets transversaux faisant appel à des technologies innovantes (biotechnologies, nanotechnologies),
- accompagner/accélérer un saut technologique en recherche médicale,
- valoriser une thématique homogène en sciences de la vie.

Au total, les membres du pôle CBS représentent plus de 20 000 emplois dans le secteur privé, dont plus de 10 000 en R&D et 9 000 personnes en recherche publique. Les acteurs industriels du pôle sont :

- le secteur biomédical : 80 entreprises avec un chiffre d'affaire de 1,7 milliards d'euros et un taux de croissance annuelle de 15% à 30%,
- le secteur des biotechnologies : 63 entreprises dont 36 start-up avec une croissance annuelle de 14%,
- le secteur aliments et santé : 30 entreprises et 1100 emplois,
- l'industrie pharmaceutique (laboratoires Pierre Fabre, Sanofi-Aventis, GSK...) : 8000 emplois pour un chiffre d'affaire de 39 milliards d'euros,
- le secteur des info-technologies (IBM, Siemens, Thales...): 2100 entreprises.

✓ *La Fondation InNaBioSanté*

La Fondation InNaBioSanté, reconnue d'utilité publique par décret le 5 mai 2006, est une fondation dédiée à la recherche médicale contre le cancer. Ses membres fondateurs sont Amgen, Pierre Fabre, GSK, Siemens, Total et l'Etat pour une dotation initiale de 23M€. InNaBioSanté a pour mission de financer des programmes de recherche interdisciplinaire à la convergence des infotechnologies, nanotechnologies et biotechnologies, avec l'objectif de détecter et de faire émerger de nouveaux diagnostics ou thérapeutiques en cancérologie.

Ce dispositif de soutien à l'innovation se caractérise par le financement d'un nombre restreint de projets avec un niveau d'engagement financier élevé, et ce afin de contribuer à la diffusion de technologies innovantes dans le secteur de la santé. Ces projets collaboratifs regroupent équipes académiques et équipes issues du monde industriel.

A ce jour, la Fondation a ainsi soutenu dix projets innovants pour un montant global de subventions d'environ 6,5 millions €, avec environ 60% de retombées directes ou indirectes pour Toulouse au plan scientifique et économique. Ces projets sont emblématiques des nouvelles avancées technologiques qui permettront de proposer dans un proche avenir, de nouveaux outils de diagnostic, des traitements ciblés en cancérologie, pour une médecine plus personnalisée.

Enfin, dans le cadre de l'ouverture prochaine de l'Institut Universitaire du Cancer, la Fondation a souhaité renforcer ses liens de partenariat avec les 4 entités constitutives de ce futur ensemble (Université Paul Sabatier, Inserm, CHU de Toulouse et Institut Claudius Regaud) au travers d'une convention de coopération. A partir de l'année 2013, des actions de collecte de fonds et de soutien à

la recherche seront conduites en commun au profit de l’Institut Universitaire du Cancer. Les fonds obtenus serviront à l’implantation de nouvelles équipes sur le site de l’Oncopole.

III - Sanofi et le contexte de l’industrie pharmaceutique

L’industrie pharmaceutique doit effectuer une mutation profonde induite par des causes multiples : apparition des médicaments biologiques conduisant à des thérapies ciblées (coût de développement élevé et marché réduit), échec de caractérisation de nouveaux « blockbusters » visant un très large marché, règlementation de plus en plus contraignante portée par le principe de précaution, remboursements des médicaments revus à la baisse, apparition des génériques, dans un contexte scientifique mondial ouvert qui connaît une explosion des connaissances dans le domaine du vivant. Devant ce nouveau paysage, l’organisation de la recherche et du développement de la majorité des entreprises pharmaceutiques qui dégageaient des marges importantes dans un marché captif doit être complètement revue ; ceci les conduit à s’engager dans des restructurations de leur R&D visant à augmenter innovation et efficacité en s’appuyant sur l’ensemble des chercheurs du monde académique et des Biotechs.

C’est dans ce contexte que Sanofi qui présente, de plus, plusieurs handicaps structurels (multiplicité de sites due à une série d’acquisition d’entreprises, culture de repliement sur soi qui a prévalu durant de nombreuses années, faiblesse du nombre de molécules en passe d’être mise sur le marché dans un avenir proche alors que l’entreprise possède un outil de production important en France) a décidé un plan de restructuration de sa R&D. La stratégie de ce plan est de rassembler sur des sites dédiés les chercheurs travaillant dans un même domaine thérapeutique (Cancer à Vitry et Boston, Infectieux à Lyon, Diabète à Francfort, vieillissement à Chilly Mazarin) et d’ouvrir ses sites de recherche au monde extérieur en les implantant dans les écosystèmes les plus performants tels qu’ils ont été reconnus en France par les Investissements d’Avenir et dans le monde par la renommée des universités. La R&D française ne représente que 50% de la R&D du groupe.

IV - Le site Sanofi de Toulouse

Le site de Langlade, situé au sud de Toulouse, est le site historique de Sanofi. Ce Centre de Recherche et Développement comprend à ce jour 612 personnes dont plus des 2/3 sont des chercheurs dédiés à des activités de recherche et développement précoce. Le site comprend 16 bâtiments d’une surface totale de 67.000m², pour la plupart de construction récente, distribués sur un campus de 21 hectares.

Le site possède des chercheurs de haut niveau, très attachés à leur entreprise, qui ont largement contribué au succès de Sanofi au cours de ces dernières années. Plusieurs médicaments mis sur le marché proviennent de ce centre :

- deux blockbusters, la Ticlopidine (Ticlid^R) et le Clopidogrel (Plavix^R) dont les ventes ont occupé le deuxième rang mondial en 2010 avec un chiffre d’affaire de 9.4 milliards de dollars, un antithrombique (Arixtra^R).
- deux médicaments issus des biotechnologies, Maxomat^R et Fasturtec^R
- en outre, depuis 2000, un quart de tous les produits entrés en développement a été traité sur site dans le cadre de collaborations avec d’autres sites de R&D Sanofi. Pour la seule année 2012, ce centre a fourni 2 des 9 molécules que Sanofi a choisi de faire entrer en développement. Même si le développement de plusieurs de ces molécules a été arrêté, le

taux de ces échecs est conforme à ce qui est observé par la profession au niveau mondial. Par tous ses travaux auxquels il faut rajouter de nombreuses publications et brevets, le site de recherche de Toulouse a donc contribué de façon tout à fait significative à la croissance, au rayonnement scientifique et à l'image de Sanofi.

Ce centre dispose aujourd'hui de toutes les expertises (chimie de synthèse, analytique, biochimie, biologie, pharmacologie, biotechnologies, métabolisme et pharmacocinétique, « drug design », informatique, biostatistique...), des infrastructures ultramodernes (chimiothèque robotisée, zootechnie,...) et des technologies de pointe permettant d'identifier des cibles thérapeutiques, de les valider et de proposer de nouveaux candidats médicaments pour le développement. Le centre est parfaitement intégré aux autres centres de R&D de Sanofi et contribue régulièrement à leur activité en apportant ses compétences propres alliant biologie, chimie et chimie analytique.

Il bénéficie d'un riche réseau de compétences régionales en Recherche qu'elle soit académique, hospitalière ou Biotechs.

A l'annonce du plan de juillet 2012, le site de Langlade comprenait 612 employés en CDI répartis dans plusieurs structures ; deux unités thématiquées de recherche : E2C (vaisseaux et cancer, 90 personnes) et l'unité thérapeutique consacrée aux maladies infectieuses TSU ID (99 personnes), une unité de recherche exploratoire (76 personnes), des plates-formes au service de l'ensemble du groupe (170 personnes) et des services supports du site et transverses au groupe (177 personnes). Une organisation matricielle de l'ensemble de la R&D au niveau monde a conduit ces entités, à l'exception de l'infectieux, à faire partie de structures plus larges dont la plupart des responsables se trouvent sur un autre site du groupe. Ceci est notamment le cas pour les différentes plates-formes ce qui entraîne une fragmentation de leurs activités. Ce mode d'organisation dilue l'apport de chacun dans un projet donné ce qui rend peu visible la contribution d'un site comme celui de Toulouse dans les résultats d'un groupe mondial.

1. Les Unités de Recherche

➤ Early to Candidate (E2C)

L'activité de « Early To Candidate » (90 CDI) est centrée sur les stades précoce de la découverte de nouveaux médicaments ou de dispositifs sur des concepts innovants non travaillés par les autres unités de la R&D (TSU/divisions). E2C propose aux autres unités des candidats au développement innovants ("first in class") et développe des projets de recherche applicables à un éventail assez large d'indications cliniques travaillées chez Sanofi ou hors du champ d'intérêt du groupe. E2C travaille sur une recherche amont risquée en partenariat avec des partenaires externes et capture l'innovation externe et la diversité d'approches scientifiques dans les différentes zones géographiques (Europe – Amérique du nord et Asie).

46% des effectifs d'E2C sont basés à Toulouse et 65 % des projets E2C sont gérés par la plate-forme scientifique de Toulouse. 70% de la gestion des partenariats avec les autres unités de Sanofi R&D sont gérés depuis Toulouse. 90% des collaborations scientifiques d'E2C sont des collaborations gérées par E2C Toulouse. E2C est fortement ancré au milieu académique toulousain et est lié par un contrat Aviesan à l'Institut Claudius Regaud.

En 2012 les deux composés d'E2C acceptés pour mise en développement sont issus de la plate-forme de Toulouse et E2C Toulouse a généré 2 des 9 produits mis en développement aux bornes de la R&D Sanofi.

➤ Maladies Infectieuses (TSU ID)

L'Unité Maladies Infectieuses (99 CDI) de Sanofi, créée il y a trois ans est très majoritairement déployée sur le site de Toulouse. Celui-ci abrite en effet l'ensemble des activités de Discovery (Plate-forme de Recherche) de l'Unité, soit 93 personnes comprenant biologistes et chimistes, ainsi que l'équipe gérant administrativement l'Unité et des représentants des départements Opportunités Externes et Développement, soit 99 collaborateurs au total.

Sa mission est de délivrer des solutions de traitement ou de prévention dans le domaine des maladies infectieuses, des phases préliminaires de recherche jusqu'à la preuve de concept en clinique (Phase IIa), avec un focus particulier pour :

- ✓ Les infections bactériennes sévères (indications « profitables »), hospitalières ou communautaires, traitées en milieu hospitalier ou paramédical (approches antimicrobiennes et immunomodulatrices)
- ✓ Les maladies infectieuses des pays en voie de développement (indications « non profitables ») comme le paludisme, la tuberculose ainsi que les infections parasitaires négligées (maladie du sommeil, maladie de Chagas, leishmaniose viscérale ou cutanée)

En 2012 les indications profitables ont correspondu à 2/3 de l'activité de R&D de l'unité, les indications non profitables ont correspondu à 1/3 de l'activité.

Dans la restructuration décidée par Sanofi, la TSU ID doit être transférée à Lyon, les chimistes devant rejoindre Vitry.

➤ L'Unité Exploratoire (UE)

La mission principale de l'Unité Exploratoire (UE) (76 CDI): telle que définie depuis 3 ans, est de découvrir et de faire émerger de nouveaux concepts qui doivent apporter l'innovation nécessaire au succès du développement des nouveaux programmes de recherches dans les domaines stratégiques majeurs de Sanofi. De plus, s'appuyant sur ses atouts uniques, compétences, savoir-faire, l'UE contribue de façon importante à la fois dans des projets globaux, mais aussi locaux.

Les projets menés par l'Unité Exploratoire sont discutés régulièrement avec les Unités thématiques principales de Sanofi, c.à.d. les Unités Oncologie, Diabète, Maladies infectieuses, Vieillissement. Plus particulièrement, la plupart des projets de l'UE, s'appliquent à trouver de nouvelles voies de signalisations et de nouvelles cibles d'intérêt thérapeutique, étapes critiques du développement d'une molécule médicament candidate. Ses projets se focalisent non pas sur une pathologie particulière mais sur les mécanismes sous-jacents à plusieurs d'entre elles. Cette stratégie, son implémentation et les résultats qui en découlent ont été salués au plus haut niveau de Sanofi, en particulier par l'impact au niveau des Unités Diabète et oncologie.

L'Unité Exploratoire se singularise par son champ d'activité : une recherche très amont qui s'appuie sur une ouverture sur le monde scientifique environnant, ceci pour chacun de ses projets. L'établissement de ce réseau externe avec de nombreux acteurs locaux est le fruit d'un travail intensif mené depuis les 3 dernières années. En particulier, plusieurs programmes ont pu avancer par l'accès à des échantillons tissulaires ou cellulaires de patients grâce aux partenaires extérieurs.

Ce réseau externe considère l'UE aujourd'hui comme un réel partenaire scientifique et non plus comme une manne financière. Ce statut apporte une valeur ajoutée forte aux propositions de recherche, à l'engagement réciproque pour les mener et donne à l'UE accès à des informations scientifiques innovantes et non publiées sur lesquelles l'UE peut élaborer. Ce statut s'est traduit par

le financement de plusieurs projets menées de concert avec plusieurs laboratoires académiques et l'UE (4 programmes avec label Aviesan -MSCs, 1 projet de Consortium - Diatral, 1 projet européen FP7 – Nanodrug).

Des résultats prometteurs renforcent la stratégie suivie : par exemple, l'Unité exploratoire a identifié de nouveaux candidats, voies et cibles, d'intérêt thérapeutique pour la Division Oncologie à travers le programme Iniparib, mais également pour la division Diabète, en identifiant un nouveau facteur trophique pour les cellules bêta pancréatique (programme LIRKO). Ces résultats donnent également lieu à publications et dépôt de brevets.

2. Les plates-formes

Un ensemble très complet et performant de plates-formes, dont certaines sont uniques au sein de Sanofi. Bien que les interfaces de proximité entre unités et plates-formes soient quotidiennes chaque plate-forme dépend d'une direction séparée et travaille sur des projets à la demande des différents sites du groupe. Les différentes expertises clés sont listées ci-après :

➤ Les plates-formes Lead Generation & Candidate Realization (LGCR):

Les plates-formes LGCR rassemblent un ensemble de plates-formes complémentaires (124 CDI) :

- ✓ La chimiothèque centrale qui gère le patrimoine moléculaire de Sanofi est reconnue comme une installation de référence mondiale dans le domaine du compound management de l'industrie pharmaceutique avec des systèmes de stockage RTS et de nanodistribution uniques au sein de groupe Sanofi. La chimiothèque gère actuellement 1,3 millions de composés en poudre (petites molécules, produits naturels purifiés, peptides) et 0,9 millions de composés en plaques de collection. La chimiothèque supporte les préprogrammes et programmes pour l'ensemble des équipes R&D du groupe Sanofi et des partenaires externes en délivrant des composés en poudre, en solution, en plaques pour du criblage (tout format y compris le nanolitre).
- ✓ L'ensemble des plates-formes participe à la découverte et caractérisation de hits et de leads candidats médicaments par des stratégies pertinentes de biologie et criblage à haut débit, screening cellulaire et sur agents pathogènes, screening biophysique, chromatographie préparative supercritique large échelle, formes solides innovantes, support aux design de collection, high performance computing et traitement d'images, Structure Design Informatics, Chemistry and Biotechnology Development et sciences analytiques
- ✓ Le criblage à haut débit est réalisé grâce à un équipement extrêmement sophistiqué qui permet de travailler en microplaques de 384 puits et même de 1.536 puits distribuées par un robot adapté. Un système unique de criblage à haut débit utilisant la TR-QrtPCR est actuellement en développement.

➤ Biologics

L'entité Biologics (16 CDI) réalise la mise au point et mise à l'échelle de procédés de production de Biothérapeutiques pour la production d'antigènes et d'anticorps. Ces activités sont regroupées dans 3 domaines d'expertises: Culture Cellulaire/Extraction, Fermentation/Extraction et Purification/Caractérisation.

Elles permettent de produire des lots de protéine purifiée de 1mg à 100g. L'équipe Biologics contribue aux projets Biologics/Biothérapeutiques en réalisant la production d'anticorps, d'outils pour la validation des cibles et la génération d'anticorps, la production de lots de pré-développement (échelle > gramme) en cellules de mammifères, la mise au point de procédés extrapolables et production de lots de pré-développement (échelle >gramme) en microorganismes (bactéries, levures), le support aux projets "petites molécules", la production de lots de protéines outils pour le soutien aux préprogrammes et programmes de criblage (MTS/ HTS), screenings secondaires et Biologie Structurale. BIOLOGICS est le centre d'expertise de la SCP Biologics pour la culture de microorganismes à échelle laboratoire et pilote.

➤ DSAR

Les entités qui composent la plate-forme Disposition Safety and Animal Research (DSAR) (25 CDI) apportent toutes des compétences de pointe en ce qui concerne l'élevage de modèles expérimentaux, la gestion des animaux de laboratoire (rongeurs, lapins, Zébrafish) et la qualité des soins, de l'alimentation et de l'hébergement apportée aux animaux en conformité avec la législation en vigueur. DSAR assure une qualité génétique sanitaire et physique optimale des animaux de laboratoire au profit des unités de recherche dans le cadre des projets scientifiques, la bio-analyse pharmacocinétique et analyse PK/PD ainsi que le support technique aux activités expérimentales. Les installations de l'animalerie sont d'une exceptionnelle qualité et la capacité importante permet à une équipe de l'Inserm d'être actuellement accueillie en attendant la livraison de leur animalerie qui est en construction dans le bâtiment du CRCT de l'Institut Universitaire du Cancer.

➤ CSO (Biostat R&C)

(5 CDI) : support statistique et méthodologies statistiques appliquées à la recherche, CMC industriel, développement d'applications statistiques à destination des chercheurs.

3- Les Fonctions supports du site et fonctions transverses

- ✓ Support scientifique (9 CDI) : Prospective & Strategic Initiatives (PSI), Information Scientifique/veille et Service Qualité
- ✓ Support transverse site (103 CDI) : Direction établissement, Hygiène et sécurité (HSE), logistique, Services techniques et Généraux, Communication, Information Scientifique, Ressources Humaines, Finance.
- ✓ Support transverse groupe R&D et groupe (65 CDI) : Global Infrastructure et Service (GIS), Direction Service Administration Ressources Humaines France, Direction des services Financiers France (DSFF), Contrôle de gestion, Achats, DRH R&D.

V- LES PROPOSITIONS

L'ensemble des informations recueillies lors de cette mission nous amène aux propositions détaillées ci-dessous qui conduisent au maintien d'une activité de R&D sous la bannière Sanofi, sur le site de Langlade à Toulouse.

1. Maintien de la bannière Sanofi à Toulouse

Sanofi devrait maintenir sa bannière sur le site de l'Oncopôle pour trois types de considérations : politique - compétences scientifiques - opportunité opérationnelle.

Politique : Le site de Langlade est le site historique de Sanofi et ses personnels ont fortement contribué à son essor. La présence de Sanofi a largement participé au choix de l'Etat, suite à la catastrophe industrielle d'AZF, d'investir massivement sur ce site pour créer le plus grand centre européen dédié à l'oncologie. La décision de retrait est donc incompréhensible pour des décideurs politiques.

Compétences scientifiques : la disparition du site va entraîner des pertes de compétences importantes pour le groupe, un grand nombre de salariés ne pouvant pas accepter pour des raisons personnelles une mutation, un éclatement d'équipes performantes, la perte de moyens expérimentaux exceptionnels et la motivation de personnels totalement impliqués dans le succès de Sanofi.

Opportunité opérationnelles : L'ouverture de l'IUC, dédié à la recherche clinique en Oncologie, sera d'un intérêt exceptionnel pour Sanofi (accès aux échantillons, dossiers cliniques, essais thérapeutiques...). Ce site a été, avec Paris, l'un des deux sites labellisé PHUC dans le cadre des investissements d'avenir. Sanofi pourra bénéficier de l'appui de la Région Midi-Pyrénées qui consacre un budget important, notamment au travers d'un plan cancer, aux projets collaboratifs entre recherche académique et industrielle.

Les différentes propositions ci-dessous permettront de conserver une activité forte de Sanofi sur le site en respectant les grandes lignes du plan directeur de remodelage de la R&D tout en ancrant le groupe dans l'écosystème toulousain.

➤ Transformer le site de Toulouse en centre d' « Open innovation »

La mission de ce centre, composé de la plate-forme T.H.I.S. et d'une partie de l'Unité Exploratoire, sera d'identifier et de valider de nouveaux candidats médicaments au travers de collaborations avec les laboratoires académiques et les sociétés de Biotechnologie tant régionales qu'internationales. Ces nouvelles molécules seront ensuite proposées aux différentes unités thérapeutiques (oncologie, infectieux, Diabète, vieillissement) qui en poursuivront le développement.

Ce projet « d'open innovation » est compatible avec le plan de restructuration décidé par Sanofi qui souhaite rassembler les différentes unités thérapeutiques (TSU) et concentrer les moyens de ces TSU sur un nombre plus restreint de programmes prometteurs, et qui de ce fait va perdre en capacité d'innovations.

Le centre de Toulouse répondra ainsi à deux objectifs majeurs du groupe Sanofi :

(i) Accélérer les cycles du processus de découverte de nouveaux candidats médicaments

(ii) S'ouvrir sur l'extérieur pour développer un enrichissement croisé public-biotech-Sanofi.

Des concurrents de Sanofi ont déjà mis en place ce type de structure comme SciNOVO ou l'Open Lab Foundation de GSK.

Ce centre reposera essentiellement sur trois types de compétences complémentaires :

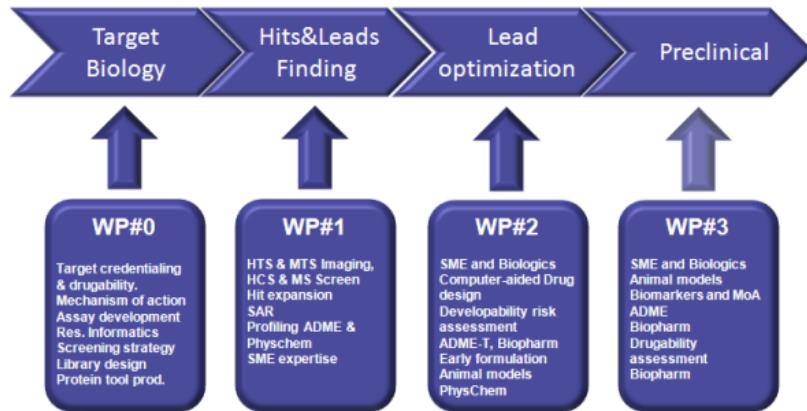
a/ La plate-forme T.H.I.S : projet de plate-forme Intégrée Technologique et Translationnelle appelé Trans-Hub Integrated Sanofi platform (T.H.I.S) qui propose, sous la forme d'une organisation novatrice et unique chez Sanofi, le continuum des équipements et des compétences cohérentes couvrant les activités de recherche pharmaceutiques depuis l'identification et la validation de cibles pharmacologiques jusqu'à la phase préclinique. La plate-forme repose sur un ensemble d'expertises largement reconnues dont certaines sont spécifiques au site de Toulouse. Ce projet, positionné en interne dans Sanofi, a pour ambition d'être fortement ouvert sur l'extérieur (écosystèmes technologiques et de santé) tout en continuant à apporter sa valeur ajoutée à la R&D de Sanofi.

Cet ensemble intégré est largement compétitif et bénéficiera de l'apport et de l'interaction avec l'Oncopole dont il sera un acteur essentiel.

Les activités envisagées sont celles nécessaires à la conduite de projet de recherche, dans les phases suivantes (*cf schéma ci-dessous*) :

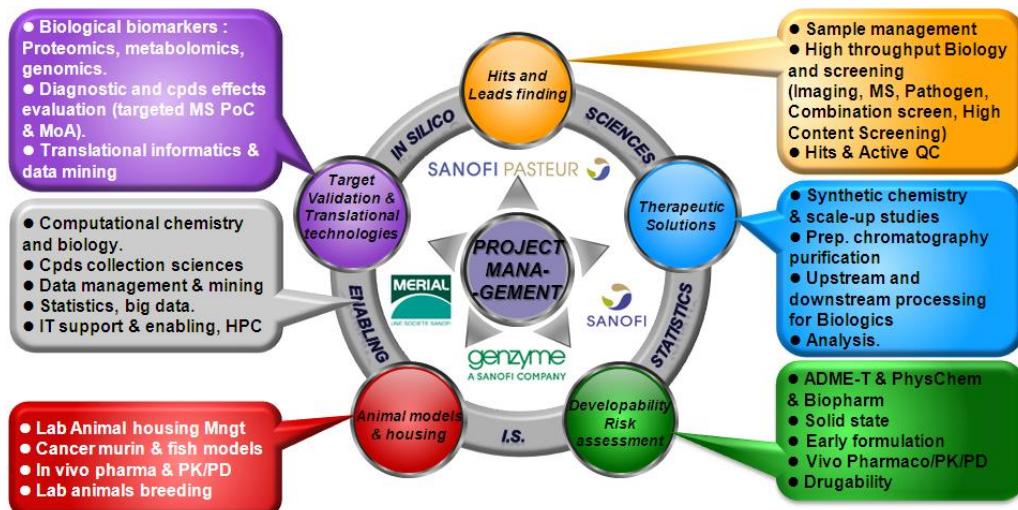
- ✓ « Early » ou contribution à l'identification et à la validation de cible pharmacologique.
- ✓ « Préprogramme » : phase qui va du criblage de composés sur la cible pharmacologique choisie (« target-based » ou phénotypique) jusqu'à l'identification de « Hits », puis de « Leads » ou tête de série chimique. A ce stade, la biologie est essentiellement *in vitro*.
- ✓ « Programme » : phase de « Lead optimization », consistant à modifier la structure chimique des leads/séries chimiques pour en optimiser les caractéristiques (diminuer la toxicité, accroître l'activité, améliorer les propriétés physico-chimiques etc...). C'est dans cette phase qu'intervient la preuve de concept vivo (PK/PD, ADMET, pré formulation, amélioration de la biodisponibilité) et conduit à l'obtention d'un « candidat au développement ». Cette transition *vitro-vivo* est fondamentale et constitue un gap entre les biotechs qui s'arrêtent au stade *vitro*, et les développeurs qui attendent une preuve de concept vivo. Le projet T.H.I.S. permettra de combler ce gap.
- ✓ « Préclinique » : phase qui permet de transformer l'entité active en candidat médicamenteux développable chez l'homme.

Le mode d'organisation proposé définit des modules complémentaires constituant une plate-forme cohérente et intégrée ; par exemple, les expertises ADME-T, chimie, physico-chimiques & pré-formulation dans deux services distincts seront regroupées pour proposer, de façon réactive, une caractérisation complète du profil « drug-like » d'une entité thérapeutique.



Compétences / profils et dimensionnement d'équipe

Cette plate-forme, constituée de 6 modules scientifiques, s'articulera autour d'une structure de gestion de projets. Les domaines de compétence par module sont résumés sur ce schéma :



Il est essentiel à la réussite du projet T.H.I.S. que l'ensemble des plates-formes reste sur le site de Toulouse et s'appuie sur des services tels que le système d'information R&D, les services de Biostatistiques et les différentes fonctions support.

La co-localisation et l'intégration des compétences de ce continuum représentent la réelle valeur ajoutée du projet T.H.I.S. Un certain nombre de ces domaines d'excellence sont listés ci-dessous :

- La Chimiothèque centrale poudre du groupe Sanofi, capacités de préparation de tous types de plaques y compris le « nano-dispensing », logistique appropriée à un fonctionnement mondial. Infrastructure sans équivalent dans le groupe et au-delà. Actuellement la chimiothèque gère 1,3 million de molécules du groupe Sanofi mais la capacité de la chimiothèque est en fait du double. La chimiothèque du site pourrait donc accueillir et gérer des composés pour d'autres structures comme l'IRT de Lyon (dont Sanofi est partenaire) la chimiothèque nationale (CNRS) et pour des structures européennes telles que EU-Openscreen ou bien des consortiums tel que le European Lead Factory Innovative Medicine.

Ce type de gestion pour des tiers est désormais courant (cf. les échanges de patrimoines Dupont & Bayer) ou bien de partage du risque (Enamine, ChemDiv, Asinex) (voir l'article sur le récent accord du NIH qui a confié la gestion de sa chimiothèque à la société Evotec en annexe 2)

- Grande expertise en technologies de criblage haut débit de collections de composés sur des cibles, aussi bien « target-based » que phénotypique, incluant un robot haut débit confiné en enceinte de classe 2 pour les pathogènes. Technologies d'imagerie pour du « high-content screening », technologie de lecture par spectrométrie de masse, criblage en combinaison (couples de molécules).
- Savoir-faire et équipements reconnus en chromatographie préparative, petite à grande échelle, chirale ou non-chirale, par chromatographie liquide ou supercritique.
- Plates-formes robotique de screening de nouvelles formes solides (sels, polymorphes, co-cristaux).
- Expertises complémentaires (physchem, préformulation, ADMET, PK/PD) permettant de transformer une molécule active vitro en un candidat développable chez l'homme.
- In silico Sciences, modélisation et simulation, design et analyse de collections de criblage par du calcul intensif (supporté par le calculateur le plus puissant de la R&D Sanofi en Europe). Portail et plate-forme intégrée d'outils informatiques pour supporter l'ensemble des sciences translationnelles (Projet TM4P Translational Medicine For Patient).
- Expertise en biostatistiques, incluant la réalisation de logiciels globaux pour les analyses statistiques de routine, capacité à répondre aux questions des autorités de santé et à participer à la défense brevets, compétences de premier plan en chimiométrie, data-mining et « Big Data ».
- Solide expérience dans le développement de procédé et la production de protéines thérapeutiques : participation majeure pour le développement de Maxomat® (hormone de croissance humaine) et Fasturtec®/Elitek® (Rasburicase). Compétences et capacités pour produire, dans la même entité, des lots de protéines de taille très différente (1mg à 100g) à partir de microorganismes ou de cellules.
- Animaleries ultra-modernes (accréditation AAALAC), et agréments BSL2 et BSL3, élevage de Zebrafish, modèles murins translationnels en collaboration avec l'Inserm.
- Technologies pour les sciences translationnelles, incluant identification et validation de biomarqueurs et cibles thérapeutiques, étude de mécanismes d'action de molécules bioactives. Protéomique qualitative et quantitative, Micro-dialyse on-line et in vivo couplée à la spectrométrie de masse afin de suivre des biomarqueurs, Microscopie confocale et multi-photon pour de l'imagerie temps réel ex-vivo et in-vivo, PCR quantitative.
- Un management de projet qui assure à la fois la cohérence de la progression scientifique de l'ensemble d'un projet, sa planification et son suivi des délais et ressources nécessaires, son ajustement aux besoins des clients et la mise en place de contrats.
- La recherche de marché possible pour assurer la cross fertilisation des expertises et la mise en place de l'axe business du projet.

b/ L'Unité Exploratoire: l'apport à T.H.I.S. des équipes de l'Unité Exploratoire dans ce nouveau contexte sera d'un grand intérêt pour définir, supporter et nourrir de nouveaux programmes de recherche cette nouvelle structure, en coordination avec les Unités Thérapeutiques de Sanofi.

L'Unité Exploratoire à Toulouse peut avoir un rôle complémentaire et majeur dans l'identification de nouvelles voies métaboliques, de nouvelles cibles, de nouveaux modèles cellulaires et ainsi alimenter les programmes de criblage et de chimie, participer aux efforts des équipes de pharmacologie et des

différentes plates-formes de support analytique T.H.I.S, et ainsi de concourir à la découverte et au développement de nouvelles molécules candidates pour les Unités thérapeutiques de Sanofi.

L'originalité et la dynamique du projet reposent sur une organisation unique autour d'un cœur d'activité, la biologie des systèmes - où l'on retrouve en particulier des plates-formes comme la protéomique (unique sous cette forme au sein de la R&D de Sanofi), la bioinformatique épaulée par deux services conséquents, la biochimie et la pharmacologie. Cette structuration permet une coordination des 3 composantes pour chaque projet afin d'explorer la question scientifique posée de façon cohérente et globale. La délocalisation et ses conséquences conduiraient à la fin de cette structure/expertise modèle qui a montré ses preuves.

L'Unité Exploratoire peut étendre ses actions de prospection, d'ouverture et de collaborations auprès des différents acteurs scientifiques en s'appuyant sur la confiance et sur les opérations déjà établies et développées. Plus largement, l'Unité Exploratoire doit développer sa stratégie et sa singularité de partenariat au niveau national et international. Interface, acteur, et partenaire de programmes de recherches en collaboration avec les autres équipes présentes sur le site, l'Unité Exploratoire continuerait à développer son rôle et son impact, auprès et au bénéfice des différentes Unités thématiques de Sanofi.

c/ La Plateforme de screening in vitro et in vivo en milieu confiné de niveau 3 : la plate-forme de screening in vitro et in vivo dans des locaux confinés de niveau 3, actuellement sur le site de Toulouse au sein de la TSU ID, serait sûrement essentielle aux activités du laboratoire commun avec l'IPBS pour développer de nouveaux médicaments contre la tuberculose (voir paragraphe laboratoire commun avec le CNRS). Cette plate-forme, gérée par l'équipe tuberculose (environ 15 personnes), regroupe un ensemble de compétences en microbiologie, biologie cellulaire et moléculaire, une expertise en analyse d'images et une équipe de pharmacologues formés aux contraintes d'un confinement de niveau 3. En plus, il existe une forte expérience en optimisation et en développement de médicaments ainsi qu'une reconnaissance internationale des compétences de cette équipe dans le domaine de la tuberculose au travers de collaborations et de partenariats externes. Cette plate-forme permettra d'évaluer des banques de molécules chimiques sur les souches sensibles, résistantes et/ou multi résistantes de M. tuberculosis et donnera la possibilité de tester rapidement les composés identifiés dans des modèles animaux d'infection déjà caractérisés, grâce à une animalerie de niveau 3 opérationnelle.

La plate-forme de screening tuberculose pourra être intégrée à T.H.I.S. et pourra travailler sur le site de Toulouse pour la TSU ID de Lyon, le laboratoire commun avec l'IPBS, le monde académique en général, des fondations et des industries pharmaceutiques.

L'ensemble du centre d'« Open innovation » pourra regrouper entre 220 et 250 personnes, en fonction du périmètre choisi. Cette nouvelle structure intégrée, ouverte sur l'extérieur, continuera à travailler et répondre aux besoins des différentes TSU du groupe.

➤ Les fonctions support Sanofi

Cet ensemble regroupera deux types d'activités :

- ✓ *des fonctions transverses au groupe assurées aujourd'hui par des agents qui pourraient poursuivre leur mission sur le site (65 personnes).*
- ✓ *Mise en place d'une Plate-forme de «Services support mutualisés» : les fonctions nécessaires au bon fonctionnement du site (80 personnes). Ces services pourront également s'ouvrir sur l'écosystème régional et proposer à l'ensemble de l'Oncopole des prestations de service.*

Le bon fonctionnement des activités et des infrastructures du site implique de les environner d'un ensemble de services et de pôles de compétences humaines, techniques et administratives.

Ces compétences sont présentes sur le site de Sanofi et permettent d'apporter nombre de services aussi bien aux résidents qu'aux bâtiments :

- ✓ *Services aux résidents (non exhaustifs):*
 - Ingénierie et travaux neufs
 - Informatique (Ensemble de services associés au poste de travail, mise à disposition et développement d'applications,...)
 - Finance et Contrôle de gestion
 - Achats
 - Hygiène du travail (prévention des risques)
 - Service médical
 - Documentation scientifique et veille concurrentielle
 - Communication (interne, externe, évènementielle)
 - Gestion Ressources Humaines (Recrutement, Formation, Juridique social, Administration du personnel,...)
 - Approvisionnement en produits et consommables
 - Entretien et nettoyage des laboratoires
- ✓ *Services aux bâtiments (non exhaustifs):*
 - Maintenance des réseaux, infrastructures et laboratoires
 - Sécurité et Sureté des bâtiments, contrôles réglementaires
 - Gestion des déchets et protection de l'environnement
 - Nettoyage et entretien des parties communes

Cet ensemble de compétences présente un intérêt non seulement au périmètre du site mais également au-delà, en se mettant au service de toutes les entreprises ou structures (laboratoires, plates-formes technologiques, start-up, ...) présentes sur l'Oncopole, non pourvues de ces compétences et souhaitant une mutualisation d'activités.

Au regard des espaces et infrastructures disponibles sur site, le panel de services pourra alors être élargi :

- ✓ « Centre de conférences » comprenant des salles de réunions de 10 à 50 places (dont certaines équipées pour la visioconférence), ainsi que 2 auditoriums de 100 et 200 places.
- ✓ Service médical disposant de locaux qui permettent d'assurer une permanence infirmerie et des visites médicales périodiques sur site.
- ✓ Restaurant d'une capacité de 800 places
- ✓ Data center (Services de Stockage, de retraitement et d'analyse de données, archivage des données informatiques)

La valeur ajoutée d'une telle plate-forme de services, serait un facteur d'attractivité pour l'Oncopôle, en offrant aux différentes structures voulant se focaliser sur leur cœur de métiers, un environnement de qualité doté d'un ensemble de services *in situ* pour une plus grande efficacité.

➤ Des laboratoires communs avec l'Université et les EPST

- ✓ Un laboratoire de recherche partenariale entre l'Université Paul Sabatier et les chercheurs du groupe de l'Unité Exploratoire de SANOFI, basée sur les compétences de la physique et des nanotechnologies, de la chimie, de la biochimie (en particuliers structurale) et des biotechnologies. Ces disciplines devront travailler à l'interface des domaines pour la recherche de nouvelles cibles, de modes d'adressage innovants et de biomarqueurs (Marqueurs pour imagerie, nanotechnologies, biotechnologie pour le criblage cellulaire et moléculaire, chimie innovante pour de nouveaux types de petites molécules multifonctionnelles, rational drug design, modélisation, biochimie des peptides et protéines, biologie structurale, prédition de structure moléculaires pour optimiser les molécules actives, protéomique, etc...).
- ✓ La création d'un laboratoire commun, structure contractuelle légère pérenne durant le temps du projet, regroupant la partie non-profitable de l'unité maladies infectieuses de Sanofi et le département MMIM de l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS) pour développer de nouveaux médicaments contre la tuberculose. L'IPBS est une unité mixte CNRS / Université Paul Sabatier comprenant 300 chercheurs répartis en 3 départements. Le département Maladies Infectieuses et Mycobactéries (MMIM) collabore actuellement avec le site Sanofi Toulouse au travers du projet MYCA. Plusieurs cibles originales viennent d'être utilisées pour un criblage à haut débit.

Le nombre d'employés Sanofi impliqués dans ces laboratoires communs (20 à 30) reste à finaliser en fonction des sujets et des programmes scientifiques retenus.

Dans ces deux cas, la condition de réussite est celle d'un engagement de Sanofi à maintenir ses chercheurs impliqués dans ces laboratoires communs pendant au moins 5 ans sur le site Sanofi. Ce type de laboratoire pourrait bénéficier d'un soutien financier de la région Midi-Pyrénées.

2. implantation et accueil sur le site d'entreprises innovantes

➤ Une spin-off dans le domaine de l'Oncologie 2TMe

Les porteurs du projet 2TMe souhaitent créer une structure indépendante de type spin-off supportée durant 5 ans par Sanofi. 2TMe restera sur le site de Toulouse afin de bénéficier des infrastructures et des services des plates-formes du projet T.H.I.S.

La spin-off d'environ 80 personnes fait actuellement partie de l'unité thérapeutique Early to Candidate (E2C).

La mission de la spin-off sera de développer des solutions thérapeutiques innovantes pour le traitement des patients atteints de cancer en ciblant le microenvironnement tumoral.

L'essentiel des thérapies actuelles et en développement clinique (incluant Sanofi) dans le domaine de l'Oncologie cible des protéines surexprimées ou mutées impliquées dans la prolifération des cellules tumorales. Ces thérapies sont peu ou pas efficaces sur certains cancers/patients et induisent de manière importante des résistances qui se traduisent par une reprise de la croissance tumorale au cours du traitement ou à l'arrêt de celui-ci. Elles provoquent des effets secondaires parfois extrêmement graves pour le patient nécessitant un arrêt prématûr du traitement. Il existe donc un besoin médical très important pour des molécules nouvelles. Il est également important de noter que le nombre de publications scientifiques concernant l'approche antiproliférative tumorale a baissé de manière significative entre 2007 et 2011, alors que l'on observe une augmentation spectaculaire des publications montrant le rôle prépondérant du microenvironnement tumoral dans les approches anticancéreuses et dans les mécanismes de résistance aux thérapies antiprolifératives.

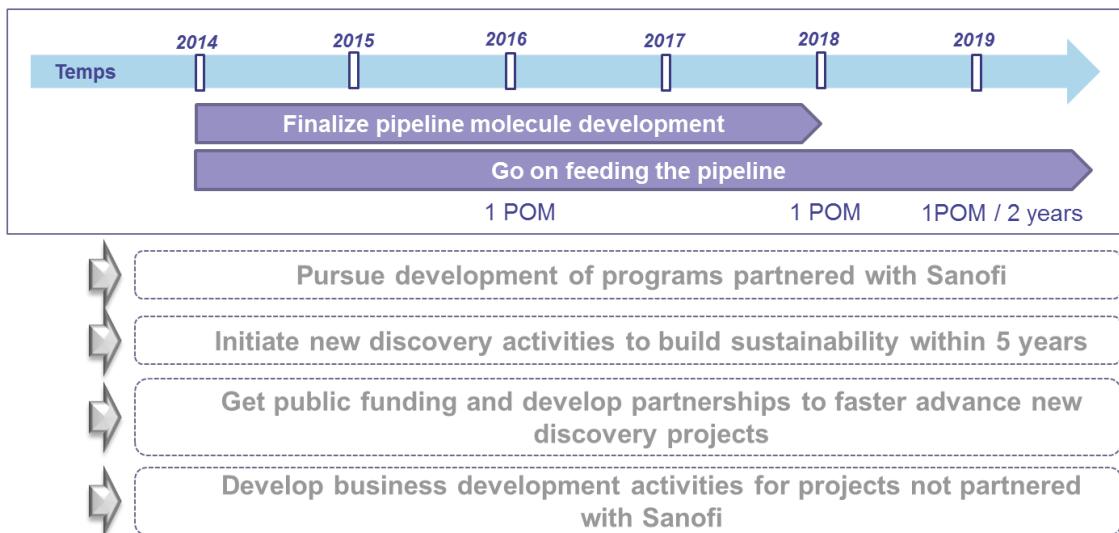
Dans le cadre de l'oncologie, un des axes thérapeutiques prioritaire pour Sanofi, le ciblage du microenvironnement tumoral représente un axe de recherche complémentaire à ceux menés dans la division oncologie du groupe.

L'équipe qui porte le projet 2TMe, dont l'expertise scientifique dans le domaine du microenvironnement tumoral est reconnue (23 publications dans des journaux scientifiques internationaux et deux nouvelles publications qui viennent d'être publiées par la prestigieuse revue Cancer Cell) et expérimentée dans le domaine de la recherche pharmaceutique puisque 2 composés découverts par cette équipe ont été mis sur le marché et 9 composés sont actuellement en développement clinique.

Les porteurs de la spin-off 2TMe souhaitent obtenir le transfert de 19 programmes de recherche, actuellement dans le portefeuille Sanofi, et de la propriété intellectuelle associée. Ces 19 projets, à des stades d'avancements différents, sont actuellement travaillés par cette équipe (E2C). Deux de ces projets pourraient rentrer en évaluation clinique chez l'homme dans les deux prochaines années.

L'objectif de développement envisagé par 2TMe est indiqué dans le graphe ci-dessous : une preuve de mécanisme (POM) tous les deux ans.

● Objective of 1 POM / 2 years



Cette spin-off serait accompagnée et financée par Sanofi pendant cinq ans. Cet accompagnement est similaire à celui de la société Inventiva qui a été soutenue par les laboratoires Abbott (voir annexe 3) et à celui des différents exemples repris en annexe 4.

➤ Des start-up

Sur les 30 fiches d'opportunités de projets reçues, 8 concernent des projets de start-up (endogènes) proposées par des employés du site. Sur ces 8 projets, 5 projets semblent crédibles et pourraient être soutenus par Sanofi dans l'élaboration, la mise en place et par un financement initial. Cet ensemble peut aller jusqu'à 20 personnes au démarrage des activités. Ces start-up seraient installées dans des locaux du site de Sanofi (près de 3.000 m² de bureaux et laboratoires disponibles) et bénéficieraient de l'offre de prestation des fonctions supports (HSE, logistique, comptabilité, DRH ...).

Les 3 autres projets n'ont pas à ce jour le même degré de maturité mais Sanofi pourrait s'engager à soutenir et financer de nouveaux projets de start-up dans les deux ans à venir, sous réserve de la viabilité des projets présentés.

Afin de faciliter cette opération Sanofi pourrait devenir membre de la Fondation InnaBioSanté qui a pour vocation d'aider à la création d'entreprises dans le domaine de la santé, et participer à un fond d'investissement.

Des start-up exogènes pourraient également s'installer dans ces bâtiments. En effet la présence de locaux au standard pharmaceutique (laboratoires, L2, bureaux) environnés des expertises scientifiques et des capacités des plates-formes T.H.I.S. pouvant participer au développement de leurs produits et la présence des fonctions supports devraient être des facteurs majeurs d'attractivité.

3. Valorisation du foncier

Le foncier Sanofi disponible se situe sur les îlots E1 et E2 du schéma « Plan du site de Sanofi Toulouse » référencé en annexe 6, avec une SHON totale de 55.000m² (45.000+10.000).

Sur ce capital, Sanofi en a déjà consommé 5.000m² environ pour la construction du bâtiment de la chimiothèque (B21). Soit une constructibilité restante de 50.000m².

Dans le cadre d'un aménagement métropolitain, et dans l'optique de valoriser le foncier disponible du site Sanofi, différentes opportunités sont à considérer telles que la location du foncier disponible qui permettrait par exemple la construction d'un parking, nécessaire au bon fonctionnement de l'Institut Universitaire du Cancer (l'IUC se situe sur l'îlot D1 du plan de l'Oncopole référencé en annexe 5) qui jouxte les terrains au nord du site Sanofi, et la construction de bâtiments dans le cadre du déménagement envisagé des facultés de pharmacie et d'odontologie de Toulouse sur le site de l'Oncopole.

VI - CONCLUSIONS

Ces propositions contribuent à répondre aux questions posées dans le cadre de la mission.

Elles justifient le maintien d'une entité Sanofi à Toulouse développant une forte activité scientifique tout en s'inscrivant dans le plan de restructuration de Sanofi.

Le site de Toulouse deviendrait pour Sanofi un site exploratoire pour identifier de nouveaux candidats médicaments et pour valider des molécules avant la signature de contrats de licences ou de co-développement avec des Biotechs.

Ces propositions ne devraient pas engendrer de perte d'emplois. Sur les 612 emplois actuels, environ 500 seraient maintenus sur le site réorganisé, 80 départs anticipés à la retraite sont estimés et différents employés rejoindraient les sites dédiés du groupe (Lyon, Vitry...).

Les engagements pris par Sanofi de maintenir le nom et de supporter les différentes activités du site devront l'être au moins pour 5 ans afin que ces nouvelles structures aient le temps de faire la preuve de leur efficacité tout en s'intégrant dans la stratégie globale du groupe.

Dans cinq ans, le site Sanofi de Toulouse dans sa nouvelle organisation devra devenir un site indispensable au succès du groupe, positionné comme une source stratégique d'apport en innovations.

Les contributions de cette structure intégrée au développement de Sanofi seront facilement évaluables.

La motivation et la qualité des personnels, l'agrégation des compétences et l'environnement porteur arguent en faveur de la pérennité du site.

Les personnels s'engageant dans la spin-off et les start-up doivent se lancer dans ces aventures avec confiance, le soutien de Sanofi étant un élément essentiel à la réussite de tels projets.

VII. ANNEXES

Annexe 1

Fiche descriptive de l'entité : NOM
--

1- DESCRIPTION DE L'ENTITE
Missions -
Activités liées à la mission -
Plan de charge Répartition des activités, si possible sous forme graphique : <ul style="list-style-type: none">- pour site de Toulouse- pour la R&D- pour le Groupe Sanofi (y compris Marial, Fovéa, ...)- autres (hors Groupe)

2- CAPITAL ORGANISATIONNEL DE L'ENTITE
Interfaces <ul style="list-style-type: none">- Clients et fournisseurs internes sur le site de TLS :<ul style="list-style-type: none">○- Autres clients et / ou fournisseurs R&D du groupe Sanofi<ul style="list-style-type: none">○- Autres clients et / ou fournisseurs du groupe Sanofi<ul style="list-style-type: none">○
Indicateurs Clés <ul style="list-style-type: none">- Indicateurs scientifiques (publications, brevets, ...)<ul style="list-style-type: none">○- Indicateurs opérationnels (Ex du nombre de projets / molécules / analyses etc)<ul style="list-style-type: none">○
Equipements et outils spécifiques -
Autres activités éventuelles <ul style="list-style-type: none">- Ex . organisation de colloque, pilote d'une nouvelle approche / technologie, participation à un projet transverse Sanofi, etc.

3- CAPITAL HUMAIN DE L'ENTITE	
Description RH de l'entité	
- Effectifs de TLS : <ul style="list-style-type: none"> ○ Total dont cadres, techniciens ... 	- Positionnement au sein de la R&D Sanofi (répartitions géographiques et effectifs des équipes au sein de l'entité) <ul style="list-style-type: none"> ○
Description des compétences	
- Compétences, savoir et savoir-faire clés <ul style="list-style-type: none"> ○ 	- Expertises <ul style="list-style-type: none"> ○
- Expertises rares <ul style="list-style-type: none"> ○ 	- Référents et références importantes de mentionner : <ul style="list-style-type: none"> ○

4- CAPITAL RELATIONNEL DE L'ENTITE	
Mapping des partenariats	
- Dans la région de TLS : <ul style="list-style-type: none"> ○ 	- En France <ul style="list-style-type: none"> ○ ...
- Dans le monde <ul style="list-style-type: none"> ○ ... 	
Autres liens	
- Avec le monde académique <ul style="list-style-type: none"> ○ .. 	- Avec le monde industriel <ul style="list-style-type: none"> ○ ...
- Avec l'écosystème toulousain <ul style="list-style-type: none"> ○ ... 	

« Mode d'emploi » de la Fiche descriptive de l'entité

La fiche descriptive a pour objectif de décrire synthétiquement une entité et permettre ainsi à son lecteur de comprendre aisément la nature de son action. Cette fiche comprend 4 pages correspondant à 4 grands thèmes. Les items proposés visent donc à la fois de décrire les faits qui permettent de la caractériser mais également les éléments plus immatériels qui mettent en valeur cette entité.

1- DESCRIPTION DE L'ENTITE	
Missions	
Une entité a « classiquement » une à trois missions. Il s'agit de sa raison d'être, de la charge qui lui incombe	
Activités liées à la mission	
Les activités correspondent aux actions, type fiche de poste, qui permettent à l'équipe de l'entité d'accomplir leurs missions.	
Plan de charge	
Le plan de charge vise à décrire synthétiquement comment se dimensionnent ses activités. Le présenter si possible en % sous forme d'un graphique (activités pour site de Tlse, R&D, Groupe, hors Groupe)	
2- CAPITAL ORGANISATIONNEL DE L'ENTITE	
Par capital organisationnel, nous entendons tous les éléments d'organisation spécifique à l'entité	
Ses interfaces au sein de Sanofi	
Avec les clients et fournisseurs internes sur le site de TLS, au sein de R&D du groupe Sanofi, ou au sein du groupe	
Indicateurs Clés	
<ul style="list-style-type: none">- Indicateurs scientifiques (publications, brevets, ...) qui illustrent son rayonnement : par exemple le nombre de publication réalisée dans les 3 ans, ou le nombre de brevets ou ...- Indicateurs opérationnels qui illustrent la synthèse la volumétrie de son action : par exemple du nombre de projets / molécules / analyses etc	
Equipements et outils spécifiques	
Il s'agit des équipements / outils ou logiciels du métier <i>spécifiques</i> , c'est-à-dire ceux qui sont indispensables à la bonne réalisation des activités de l'entité	
Autres activités éventuelles	
Au-delà des activités qui servent ses missions, l'entité ou des membres de son équipe peuvent réaliser des activités annexes qui constituent elles-aussi des informations à mettre en valeur. Par exemple, l'organisation de colloques ou la conception d'une nouvelle approche / technologie, ou encore la participation à un projet transverse Sanofi, etc.	
3- CAPITAL HUMAIN DE L'ENTITE	
Description RH de l'entité	
Il s'agit d'évaluer la taille de l'équipe sur le site de TLS en donnant éventuellement des éléments de dimensionnement de ses différents profils.	
Cette équipe participe à une action plus globale au sein d'équipes Sanofi qu'il s'agit également de décrire.	
Description des compétences	
Il s'agit de détailler les compétences, savoir, savoir-faire et expertises clés de l'entité. Certaines expertises sont réellement distinctives au sein de Sanofi ou de la profession ou du monde scientifique. Il s'agit là aussi de les faire apparaître pour les mettre en valeur	
4- CAPITAL RELATIONNEL DE L'ENTITE	
Mapping des partenariats	
Dans la conduite de ses opérations, l'entité est amenée à œuvrer formellement avec des partenaires à Toulouse, en France ou dans le monde	
Autres liens	
L'entité peut entretenir des liens ponctuels ou réguliers, formels ou informels, avec d'autres acteurs du monde académique ou industriel	

Fiche d'opportunité

NOM

La fiche d'opportunité a pour objectif de décrire synthétiquement les principes fondamentaux d'une initiative qu'une personne ou un groupe de personnes envisage. Cette initiative peut être envisagée au sein du Groupe Sanofi, avec le Groupe Sanofi ou en dehors de celui-ci.

Cette fiche a vocation de recenser toutes les suggestions afin d'alimenter les réflexions de la Mission Ministérielle quant aux « pistes de solution pour le maintien de l'emploi et l'expertise scientifique » du site de Toulouse

5- DESCRIPTION DU PROJET, DE SON AMBITION, DE SA RAISON D'ETRE

Il s'agit de décrire l'initiative envisagée en une ou deux phrases

6- ANALYSES ET PROJECTIONS

Analyse de la demande, Description des besoins clients / du marché

L'initiative doit répondre aux besoins d'un client, interne ou externe au Groupe. Fournir des éléments de dimensionnement ou de valorisation « raisonnables » permettra de mieux en qualifier la robustesse et les enjeux.

- Quels sont les besoins clients ou ceux du marché visé ?
- Eléments de dimensionnement ou de valorisation de ce besoin (Graphiques si possible)

Analyses des compétences nécessaires à mobiliser pour répondre à la demande

Le projet envisagé suppose la réalisation d'activités spécifiques qui mobilisent des profils de compétences et / ou des partenaires. Il est nécessairement de décrire les éléments les plus significatifs à même de comprendre la nature exacte des services proposés

- Quelles sont les activités envisagées ?
 -
- Quelles compétences / profils et quel dimensionnement d'équipe ?
 -
- Autres parties prenantes, indispensables à la bonne réalisation de ces activités ?
 -

Infrastructures, logiciels, outils ou tous autres moyens techniques nécessaires à la réalisation de ces activités

La réalisation des activités précédemment décrites nécessite la mise à disposition de moyens matériels spécifiques.

Liens potentiels avec d'autres initiatives connues ou potentielles à date

L'initiative envisagée peut potentiellement s'appuyer sur d'autres initiatives pour développer des synergies et en accroître la création de valeur.

- Au sein de Sanofi ou Autres
- En dehors de Sanofi

7- ANALYSE DE L'EXISTANT

Il s'agit ici de décrire en des mots simples les forces sur lesquelles l'initiative peut s'appuyer pour atteindre l'ambition recherchée, ses faiblesses intrinsèques dont il faut avoir conscience pour mieux les maîtriser plus tard, les opportunités ou craintes que le projet anticipe à date et qui pourront potentiellement faciliter / freiner sa mise en œuvre

Forces du projet

Faiblesses du projet

Opportunités potentielles sur lesquelles s'appuyer

Menaces potentielles à anticiper

8- DESCRIPTION DU MODE PROJET A CONDUIRE

Il s'agit ici de décrire l'équipe projet qui le mettra en œuvre à travers quelles étapes dans le temps. Les jalons constituent des moments clés de GO/NO GO du projet

Equipe projet

- Le sponsor / le chef de projet :
- Le reste de l'équipe qui contribuera à la conduite du projet
 -

Les différentes étapes du projet cadencées dans le temps

- Etape 1 : de T1 à T2, ...
- Etape n : de Tn à Tn+1, ...

Les principaux jalons

-

9- ENJEUX DU PROJET

Enjeux

« Mode d'emploi » de la Fiche d'opportunité

La fiche d'opportunité a pour objectif de décrire synthétiquement les principes fondamentaux d'une initiative qu'une personne ou un groupe de personnes envisage. Cette initiative peut être envisagée au sein du Groupe Sanofi, avec le Groupe Sanofi ou en dehors de celui-ci.

Cette fiche a vocation de recenser toutes les suggestions afin d'alimenter les réflexions de la Mission Ministérielle quant aux « pistes de solution pour le maintien de l'emploi et l'expertise scientifique » du site de Toulouse

1- DESCRIPTION DU PROJET, DE SON AMBITION, DE SA RAISON D'ETRE

Il s'agit de décrire l'initiative envisagée en une ou deux phrases

2- ANALYSES ET PROJECTIONS

Analyse de la demande, Description des besoins clients / du marché

L'initiative doit répondre aux besoins d'un client, interne ou externe au Groupe. Fournir des éléments de dimensionnement ou de valorisation « raisonnables » permettra de mieux en qualifier la robustesse et les enjeux.

- Quels sont les besoins clients ou ceux du marché visé ?
- Eléments de dimensionnement ou de valorisation de ce besoin

Analyses des compétences nécessaires à mobiliser pour répondre à la demande

Le projet envisagé suppose la réalisation d'activités spécifiques qui mobilisent des profils de compétences et / ou des partenaires. Il est nécessairement de décrire les éléments les plus significatifs à même de comprendre la nature exacte des services proposés

- Quelles sont les activités envisagées ?
- Quelles compétences / profils et quel dimensionnement d'équipe
- Autres parties prenantes, indispensables à la bonne réalisation de ces activités

Infrastructures, logiciels, outils ou tout autre moyen technique nécessaires à la réalisation de ces activités

La réalisation des activités précédemment décrites nécessite la mise à disposition de moyens matériels spécifiques.

Liens potentiels avec d'autres initiatives connues ou potentielles à date

L'initiative envisagée peut potentiellement s'appuyer sur d'autres initiatives pour développer des synergies et en accroître la création de valeur.

- Au sein de Sanofi ou Autres
- En dehors de Sanofi

3- ANALYSE DE L'EXISTANT

Il s'agit ici de décrire en des mots simples les forces sur lesquelles l'initiative peut s'appuyer pour atteindre l'ambition recherchée, ses faiblesses intrinsèques dont il faut avoir conscience pour mieux les maîtriser plus tard, les opportunités ou craintes que le projet anticipera à date et qui pourront potentiellement faciliter / freiner sa mise en œuvre

4- DESCRIPTION DU MODE PROJET A CONDUIRE

Il s'agit ici de décrire l'équipe projet qui le mettra en œuvre à travers quelles étapes dans le temps. Les jalons constituant des moments clés de GO/NO GO du projet

5- ENJEUX DU PROJET

NEWS RELEASE

19 September 2012

info@evotec.com | www.evotec.com

NIH awards major contract to Evotec to Manage and Operate a Small Molecule Repository

• NIH Small Molecule Repository

Hamburg, Germany - 19 September 2012: Evotec AG (Frankfurt Stock Exchange: EVT, TecDAX) today announced that Evotec has entered into a multi-year compound management agreement with the National Institutes of Health (NIH), Department of Health and Human Services, for the operation of a Small Molecule Repository. The contract (funded in its entirety by NIH) covers a period of up to ten years and has a total estimated value of up to EUR 60 million (approx. USD 75 million).

The NIH Small Molecule Repository (SMR) contract will continue to provide services initiated previously under contract N01MH41001 to acquire, store, maintain, and distribute the current library collection, supporting certain NIH-supported screening Centers conducting high-throughput screening (HTS) for probe and drug discovery. As part of continuing efforts to expand and support translational science, this contract resource will now be made available to select outside collaborators (in addition to the NIH screening efforts/programs). Library development efforts will continue to shape, improve, and expand the collection.

Dr Mario Polywka, Chief Operating Officer of Evotec

commented: "We are delighted the NIH has elected to award Evotec this long term contract which further validates our entry into compound management through our acquisition of Compound Focus Inc. in May 2011. This long term contract will be managed through our San Francisco subsidiary however we are also currently developing options to expand our compound management capabilities into the East Coast of USA and also into Europe."

About the NIH Small Molecule Repository

The NIH Small Molecule Repository, initiated in 2004, was developed as part of the Molecular Libraries Program, an NIH Common Fund Initiative. The goals of the SMR are to identify, acquire, maintain, and distribute a collection of chemically diverse compounds with known and unknown biological activities for use in high-throughput screening (HTS). These

Annexe 3

BIOWORLD® INTERNATIONAL

WEDNESDAY
SEPTEMBER 26, 2012

THE GLOBAL BIOTECHNOLOGY REPORT

VOL. 17, NO. 39
SPECIAL REPRINT

Inventiva Emerges from Solvay Lab Buyout with R&D Engine

By Nuala Moran
Staff Writer

LONDON — A new-look, 80-strong small-molecule drug discovery and development company has emerged from Abbott, following the management buyout of the former Solvay Pharmaceuticals R&D laboratory in Dijon, France.

Inventiva begins its independent existence with a five-year contract from Abbott to carry out preclinical development of two existing programs in autoimmune disease and diabetic nephropathy, making it immediately self-sustaining. In addition to taking ownership of the Dijon facility, Inventiva also has an internal pipeline of diabetes, central nervous system, fibrosis and cancer projects, and will now start to look for licensees for those. In addition, it is scouting for new clients for its drug discovery services and aims to become recognized as an expert in nuclear receptors and the control of transcription.

No financial terms of the deal have been disclosed, but co-founder and CEO Frédéric Cren said Abbott has no equity stake and Inventiva is now wholly owned by Cren and co-founder Pierre Broqua. Of 306 staff, 70 have been taken on by the new company, and Inventiva also has recruited some new employees externally.

Cren, who was general manager of research at Abbott from 2010 to 2012, said the formation of Inventiva followed a fruitless search for a buyer for the facility in Dijon, which along with R&D laboratories in Amsterdam, the Netherlands, and Hannover, Germany, was deemed surplus to requirements following Abbott's \$6.1 billion acquisition of Solvay Pharmaceuticals in February 2010. (See *BioWorld Today*, Sept. 30, 2009.)

"There is a strategy [at Abbott] to externalize R&D, be more involved in biologics and not increase small-molecule capabilities. [Abbott] wanted an external solution, but we could present an internal solution: We know the site, the people and the programs," Cren told *BioWorld International*.

Although convinced they could run the Dijon laboratory as an independent entity, Cren and Broqua needed the time to progress from being a cost center to achieving financial viability. That came in the five-year research contract, but Cren insisted that is not merely a case of Abbott shifting costs from one accounting line to another. "We are not just an outsource arm [of Abbott]. We have a pipeline and will

work for other clients," he said.

Broqua, who formerly was head of research at the Dijon site, said it is a good time to be going it alone, despite the ongoing restructuring of pharma R&D. "There's a paradox because the industry is cutting internal R&D, but it still needs to feed the pipeline." The formation of Inventiva "is not just about taking on board a target and doing a job, but being a source of innovation. Otherwise we won't get business," Broqua said.

The confidence of the two founders rests on the track record of the Dijon facility, which dates back to the formation in 1880 of Fournier Pharma, a business that Solvay acquired in 2005. In the past 10 years, 13 preclinical and five clinical programs have come out of the laboratory, but its biggest claim to fame is the earlier discovery of the dislipidemia treatment Tricor (fenofibrate).

Inventiva has capabilities across the discovery process from target discovery and validation to medicinal chemistry, ADME and pharmacology, along with an animal testing facility and a proprietary library of 230,000 compounds that have not been available previously to third parties. The library also is "totally distinct" from any Abbott library. The company has particular expertise in nuclear receptor targets and in neurodegenerative, cardiometabolic and immuno-inflammatory diseases.

Cren said it will take Inventiva three years to put a compound through preclinical development, a speed which he claimed is very competitive. "We are a small, fully-integrated team where people spend 80 percent of their time at the bench, rather than 80 percent of their time on conference calls," he said.

New deals will be modeled on the contract with Abbott, which in addition to fees for service, includes the payment of clinical milestones and royalties on any sales.

IVA 337, the most advanced of the in-house programs that Inventiva is now seeking to partner, has shown efficacy in a number of animal models of Type II diabetes. In a Phase IIa study in patients, there were dose-related changes in biomarkers of insulin resistance, insulin secretion and lipids.

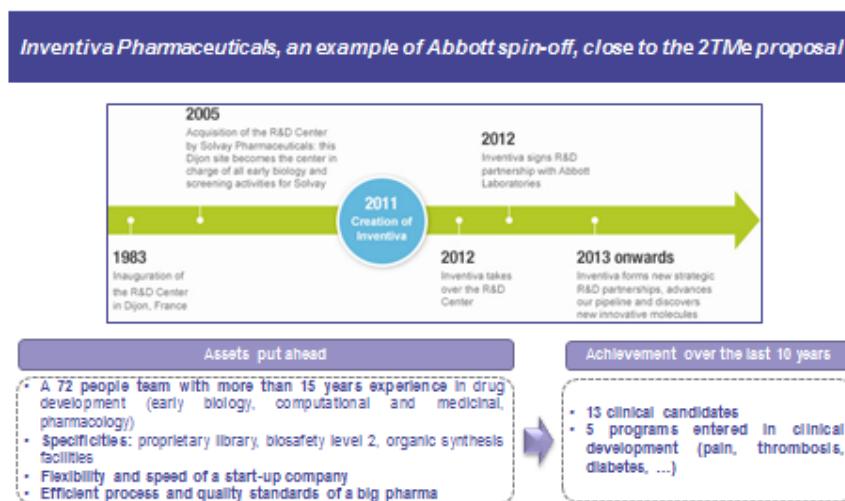
A second, late preclinical program, IVA 360, is an orally available nuclear receptor-related (Nurrl) activator that has demonstrated disease modification in preclinical models of Parkinson's disease. Nurrl is known to play a key role in the

©2012. Reprinted With Permission From BioWorld® Insight, Atlanta, Georgia.

To subscribe, please call BioWorld® Customer Service at (800) 688-2421; outside the U.S. and Canada, call (404) 262-5476.
Copyright © 2012 AHC Media. Reproduction is strictly prohibited. Visit our web site at www.bioworld.com

Annexe 4

Inventiva: new trends in R&D models

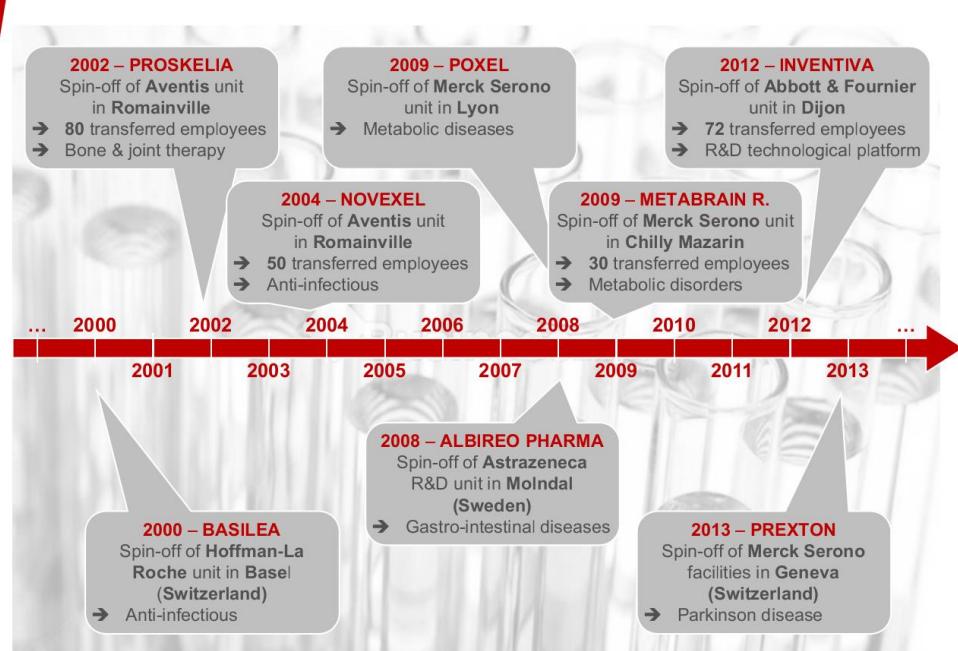


Illustrative

R&D unit spin-off has been an effective strategy widely used by pharmaceutical companies to restructure their R&D organization

FRANCE

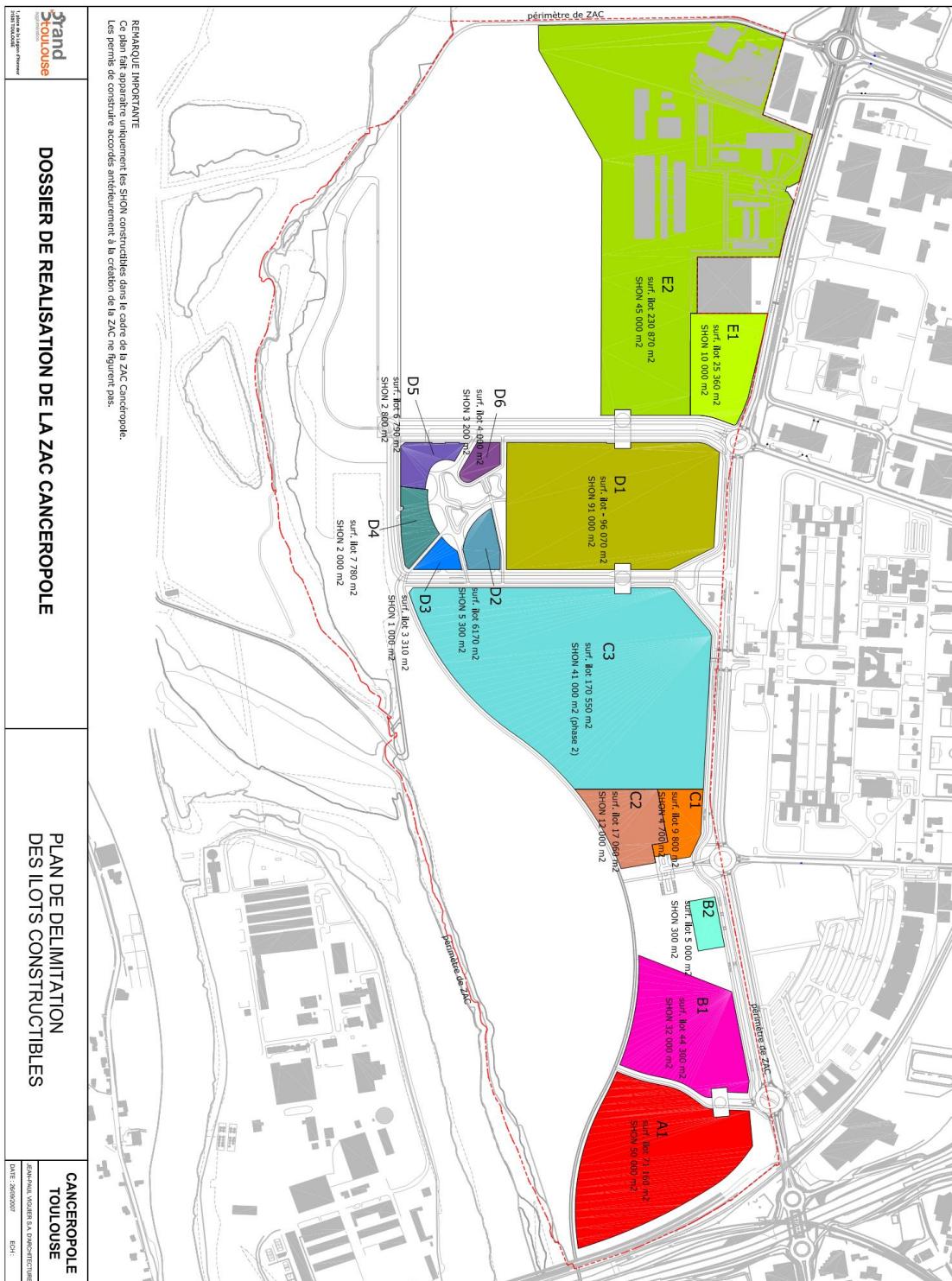
REST OF THE WORLD



Source: Companies website

Annexe 5

Plan de l'Oncopole



Plan du site de Sanofi Toulouse

