



COMMISSION EUROPEENNE

Bruxelles, le 13.05.2009
C(2009) 3552 final

Objet: Aide d'État N 541/2008 – France
Soutien d'Oséo au PMII BioIntelligence

Monsieur le Ministre,

1. PROCÉDURE

- (1) Par lettre du 28 octobre 2008, enregistrée par la Commission le jour même, les autorités françaises ont notifié le projet de soutien de l'Oséo en faveur du programme mobilisateur pour l'innovation industrielle (PMII) BioIntelligence.
- (2) En date du 1^{er} décembre 2008, la Commission a demandé aux autorités françaises de bien vouloir lui transmettre, sous vingt jours ouvrés, un certain nombre d'informations complémentaires, nécessaires à l'examen du dossier.
- (3) Par courrier en date du 9 janvier 2009, enregistré par la Commission le jour même, les autorités françaises ont demandé à la Commission de bien vouloir leur octroyer un délai supplémentaire jusqu'au 14 février 2009, afin d'être en mesure de transmettre les éléments de réponse demandés dans le courrier du 1^{er} décembre 2008. La Commission a accepté cette requête par courrier en date du 12 janvier 2009.
- (4) Par courrier en date du 22 janvier 2009, les autorités françaises ont communiqué une partie des informations demandées dans le courrier du 1^{er} décembre 2008, en indiquant que les demandes auxquelles elles n'avaient pas encore répondu feraient l'objet d'un deuxième envoi.
- (5) Par courrier en date du 17 février 2009, les autorités françaises ont demandé à la Commission de bien vouloir leur octroyer un délai de réponse supplémentaire afin que la transmission des informations demandées dans le courrier du 1^{er} décembre 2008 puisse tenir compte des échanges qui interviendraient au cours de la réunion programmée le 5 mars 2009 (voir point (6) ci-dessous). La Commission a accepté cette seconde requête par courrier en date du 19 février 2009.

Son Excellence Monsieur Bernard KOUCHNER
Ministre des Affaires étrangères
Quai d'Orsay 37
F - 75007 - PARIS

- (6) Le 5 mars 2009, les services de la Commission ont reçu, à leur demande, les autorités françaises, accompagnées de représentants de la société Dassault Systèmes, afin d'aborder les questions du courrier du 1^{er} décembre 2008 laissées en suspens.
- (7) Par courriers du 24 mars 2009 et du 1^{er} avril 2009, enregistrés par la Commission les mêmes jours, les autorités françaises ont communiqué l'ensemble des informations demandées.

2. DESCRIPTION

2.1. Objectif de la mesure

- (8) Le programme BioIntelligence vise à développer un ensemble d'applications logicielles permettant aux industries des sciences de la vie de disposer de solutions PLM ("*Product Lifecycle Management*") pour mener leur recherche biomédicale, notamment dans les secteurs pharmaceutique, cosmétique et phytosanitaire. Ces logiciels s'appuieront sur une plate-forme commune (dénommée ci-après la plate-forme "BioPLM"), spécialement conçue et développée dans le cadre du programme, qui permettra à une équipe de chercheurs utilisatrice de capitaliser l'ensemble des informations pertinentes de son champ d'expérimentation dans un format exploitable par la suite de logiciels.
- (9) Ce projet s'inscrit dans un contexte particulier. Les industries du vivant sont en effet directement confrontées à une complexification croissante de leurs processus de recherche biologique. Bien que les montants financiers investis soient considérables et que les données expérimentales recueillies soient extrêmement nombreuses, la productivité de la R&D biomédicale semble demeurer inférieure à celle que connaissent d'autres secteurs qui traitent également d'objets complexes, telle l'industrie aéronautique. Selon les autorités françaises, ce phénomène s'expliquerait par le fait que les industries du vivant « *n'ont pas encore intégré de façon globale dans leurs processus de développement, les approches de modélisation, de simulation et de vision systémiques, ni les procédures collaboratives associées de maîtrise du cycle de vie des produits en développement* ».
- (10) Le programme BioIntelligence entend ainsi transcrire, pour la recherche biologique, les techniques du PLM traditionnel, déjà utilisées dans l'industrie manufacturière. Bien que la méthodologie "BioPLM" soit inspirée du PLM traditionnel, elle repose cependant sur des fondations théoriques différentes et ne peut pas être directement dérivée des technologies existantes. Le programme BioIntelligence requerra donc un investissement en R&D substantiel : les dépenses éligibles s'élèveront à 155,6 millions d'euros sur 5 ans.
- (11) Enfin, la réussite du programme BioIntelligence suppose de relever un grand nombre de défis technologiques et d'apporter des innovations majeures au secteur de la bioinformatique, comme il sera explicité au point 2.2 ci-dessous.

2.2. Défis technologiques et innovations du programme

- (12) A titre liminaire, il convient de circonscrire le champ exact des innovations que BioIntelligence entend apporter dans le secteur de la bioinformatique. Le programme a

vocation à offrir aux industries des sciences de la vie des outils d'optimisation des processus de recherche biomédicale. Il est donc nécessaire de préciser deux points :

- d'abord que l'adaptation au BioPLM de certains modules (dits "collaboratifs") développés dans le cadre du PLM manufacturier ne représente pas une avancée suffisamment substantielle par rapport à l'état de l'art existant. Ceci étant, les dépenses y afférentes ne sont pas éligibles à l'aide d'Oséo ;
 - ensuite que certaines industries (en l'occurrence, celles spécialisées dans les dispositifs médicaux¹), bien qu'ayant une activité en lien avec la recherche médicale, n'ont pas vocation à bénéficier des retombées du développement du BioPLM, dans la mesure où les produits qu'elles développent et commercialisent relèvent plus d'une logique d'industrie manufacturière que d'une bioindustrie : les besoins de ces entreprises continueront d'être satisfaits par des logiciels du PLM manufacturier traditionnel.
- (13) Le Programme BioIntelligence porte sur la gestion informatisée optimisée des cycles de recherche biologique. Cette nouvelle approche BioPLM s'inspire de la méthodologie PLM traditionnelle, qui a permis le développement d'outils d'optimisation des processus de production des industries manufacturières autour d'un modèle virtuel produit (« VPM »). Dans la mesure où le PLM se fonde sur une modélisation informatique de représentations intellectuelles issues des sciences de l'ingénieur, la transposition d'un tel concept à la recherche biomédicale exige cependant de repenser les fondamentaux mêmes de la démarche. Ils demandent par conséquent à être revisités : il ne s'agit plus de concevoir ou d'inventer des technologies par l'intermédiaire d'une quelconque ingénierie, mais de découvrir de nouvelles connaissances biologiques issues de l'observation du vivant.
- (14) Plusieurs avancées sont donc nécessaires pour mener à bien un tel projet, tant en ce qui concerne la représentation de la connaissance biologique (2.2.1) qu'en termes de modélisation et de simulation systémiques (2.2.2) ou que pour la mise en œuvre d'une méthodologie opérationnelle pour la recherche biomédicale (2.2.3).

2.2.1. La représentation des connaissances

- (15) Les produits des industries manufacturières, même les plus complexes, peuvent être modélisés mathématiquement. Pour l'heure, les maquettes numériques existantes permettent de représenter des objets physiques, structurés, pour lesquels a été mis au point un modèle virtuel du produit. La conception assistée par ordinateur (CAO) a justement pour objectif de fournir des techniques de modélisation géométrique qui permettent de concevoir, de tester virtuellement et de réaliser des produits manufacturés.
- (16) Bien que certains travaux de recherche menés dans le domaine de la physiologie avec le concours de la Commission, dans le cadre du 7^{ème} PCRD, comme précisé au point

¹ En France, les dispositifs médicaux sont définis dans le Code de la santé publique (articles L 5211-1 et R 5211-1) "*comme tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.*"

(161) ci-dessous, aient déjà donné des résultats très encourageants, pour l'heure, il n'existe pas encore de modèles virtuels pour toutes les sciences de la vie (biologie, pharmacie, médecine, etc.). La biologie reste un domaine expérimental et exploratoire où les informations à représenter ne sont généralement pas physiques et n'ont pas de représentation 3D. Pour ces données hétérogènes et bruitées, il est nécessaire d'inventer de nouveaux modes de représentation et de fédération de la connaissance, qui ne peuvent pas être articulés sur une représentation physique tridimensionnelle.

(17) Il apparaît donc nécessaire de lever différents verrous pour parvenir à un mode de représentation de la connaissance biologique compatibles avec l'approche BioPLM : il s'agit d'abord de démontrer la faisabilité d'un modèle VPM biologique (a), de mettre ensuite en place des outils adaptés pour l'exploitation des données modélisées (b) et enfin, de prévoir des mécanismes permettant d'alimenter et de faire évoluer un tel modèle (c).

a. La question d'un modèle virtuel biologique

(18) Une modélisation permettant de représenter les entités biologiques étudiées ainsi que les relations qui les animent, de façon simple mais en rendant compte de leur diversité, constituerait une avancée pour la recherche biomédicale. Elle permettrait notamment de mieux décrire les hiérarchies (par exemple structurelles) entre entités biologiques et la nature de leurs interactions dynamiques. Les autorités françaises ont indiqué que l'effort devrait porter sur la recherche de modes de représentation d'impacts collatéraux entre différentes voies métaboliques, afin de modéliser les mécanismes pathologiques au niveau moléculaire, dans toute leur complexité, en attachant notamment une importance particulière aux corrélations existantes entre les bases de données publiques.

(19) En se focalisant sur « *la création d'un modèle de représentation des données, capable d'appréhender un grand spectre d'informations, structurées ou non, de concepts, et mettant un très fort accent sur les relations entre ces informations et leurs sémantiques* », le programme BioIntelligence se propose donc de lever un verrou technologique très important.

b. La question de l'exploitation des données d'un tel modèle

(20) A supposer qu'un tel modèle virtuel biologique soit créé, se posera alors la question de la recherche et de la navigation assistées dans l'espace des connaissances modélisées. L'ensemble informations contenues dans le modèle constituera un espace de données multidimensionnelles extrêmement vaste, car il contiendra non seulement les informations sur les entités biologiques recensées (dont on peut anticiper qu'elles seront nombreuses), mais également sur le réseau de relations complexes par lesquelles elles sont liées (au moins aussi volumineux).

(21) Aussi, l'exploitation du contenu informationnel modélisé nécessitera la création d'outils de recherche et de navigation assistée, qui n'existent pas encore aujourd'hui. En effet, les outils existants visant à simplifier (de manière contrôlée) la masse d'information contenue dans les bases de données d'autres industries (par exemple, aéronautique ou navale) ne seront vraisemblablement pas suffisants au regard de la puissance de calcul requise pour l'exploitation de telles données biologiques.

- (22) En effet, dans le domaine des sciences du vivant, la quantité des données à étudier évolue exponentiellement, doublant tous les 18 mois (selon les prescriptions de la loi dite de « BioMoore »). Les volumétries mises en jeu dépassent très largement ce qui prévaut dans les industries manufacturières. De nouvelles approches doivent donc être envisagées, telles :
- l’approche fédérative, permettant un [...]*
 - la mise au point d’un ou plusieurs nouveaux modèles² dédiés à l’indexation [...] ;
 - la mise au point de [...]³ ;
 - la mise au point de stratégies d’ [...].
- (23) Compte tenu de l’inadéquation des technologies actuelles (web, PLM, etc.) aux besoins très spécifiques de la BioPLM en la matière, la recherche et la navigation assistées constituent donc également un des verrous à lever pour mettre en place ce nouvel outil.

c. La question de l'alimentation et de l'évolutivité d'un tel modèle

- (24) Une fois la représentation et l'exploitation de la connaissance biologique assurées, il convient de standardiser le format pour alimenter le modèle en données. Or, en matière de recherche biologique, les informations aujourd'hui disponibles sont stockées dans des bases de données d'origines variées (publiques, privées, provenant d'entreprises ou de laboratoires, etc.) et sous des formes hétérogènes (structurées ou non structurées).
- (25) Pour l'heure, aucun protocole standard ne permet d'enrichir une maquette numérique en retranscrivant les connaissances biologiques existantes dans un modèle de représentation, car ce modèle n'existe pas encore. Même si certains protocoles génériques sont disponibles, il convient de noter que pour réaliser leurs travaux de recherche aujourd'hui, les biologistes et chercheurs sont le plus souvent obligés de procéder par eux-mêmes, manuellement, à cette homogénéisation des données.
- (26) La mise en place d'un outil généralisé d'automatisation constituera donc une avancée susceptible de générer des gains d'efficacité pour les processus de recherche biologique.
- (27) Par ailleurs, il sera nécessaire de garantir que les informations modélisées connaissent un certain degré d'évolutivité : les chercheurs et biologistes devront connaître le « cycle de vie » de ces informations (notamment savoir à quoi elles se rapportent, comment elles ont été enrichies ou revues, qui en sont les auteurs, etc.). Actuellement, l'approche la plus répandue consiste en la fourniture d'un système documentaire. Mais cette « vue document » ne permet que de couvrir certains besoins, alors qu'une approche plus granulaire, fondée sur vision axée sur les « données » permettrait de tenir compte des impacts relationnels de la modification d'une information sur les autres, contenues dans le modèle. Cette approche améliorerait donc la gestion des

* Secret d'affaires.

² [...].

³ [...]

cycles de vie de l'information. Cette transition, consistant en le passage d'une approche orientée « documents » (« *document-centric* ») à une approche orientée « données » (« *data-centric* ») a déjà été réalisée pour le PLM dans les domaines manufacturiers : une des innovations du programme consistera donc à retranscrire cette avancée pour le domaine naissant de la BioPLM.

- (28) L'ensemble des innovations requises pour parvenir à une représentation de la connaissance biologique feront l'objet du "Lot 1 Maquette numérique de la connaissance" du programme BioIntelligence, présenté plus en détail au point 2.5.2 ci-dessous, et pour ce qui concerne les aspects liés à la gestion du cycle de vie de phases de découverte, des activités éligibles du "Lot 4 Environnement collaboratif de processus métiers", présentées en détail au point 2.5.5 ci-dessous.

2.2.2. *Le modelleur et le simulateur de biologie systémique*

- (29) Afin de réaliser une modélisation qui permette de retranscrire la diversité et la complexité des objets d'études en sciences de la vie, il est envisagé de développer un modelleur et un langage systémique dédié.
- (30) Selon les autorités françaises, les outils de modélisation existant actuellement sur le marché, tels UML⁴ et SysML⁵, ne sont pas adaptés pour modéliser des systèmes biologiques. En effet, il s'agit de standards de notation de langage-objet, utilisés pour la programmation et la modélisation informatique et ingénierie des systèmes, qui ne sont pas adaptés à la biologie des systèmes, et qui pourraient au contraire introduire des constructions trop complexes et non-adaptées à la biologie (orientations fonctionnelle, architecturale et validation principalement pour le logiciel, multiplicité des diagrammes, ...).
- (31) En dehors d'UML et de SysML, les autorités françaises indiquent qu'il existe d'autres langages avec une sémantique plus proche des utilisateurs, comme le standard de langage ouvert⁶ Modelica pour la modélisation des phénomènes dynamiques. Ce langage présente un réel potentiel d'adaptation à la biologie⁷, en ce qu'il offre à la fois une expression simple des phénomènes étudiés (par l'écriture non pas d'entités informatiques mais d'expression mathématiques reflétant exactement la modélisation d'étude), une capacité à modéliser des interactions entre systèmes (approche

⁴ UML (« *Unified Modeling Language* » ou « langage de modélisation unifié ») est un langage graphique de modélisation des données et des traitements qui constitue une formalisation aboutie de la modélisation objet utilisée en génie logiciel et comprend un certain nombre de diagrammes permettant la conception de logiciels ou de systèmes informatique.

⁵ SysML (« *Systems Modeling Language* ») est une spécialisation pour l'ingénierie des systèmes (systèmes automobile, avion, centrales, etc.) d'UML., qui réutilise sept des treize diagrammes d'UML, et ajoute des facettes intrinsèques au domaine des systèmes i) la gestion des exigences et ii) l'analyse des performances.

⁶ Langage développé et promu par l'association à but non lucratif Modelica Association (<http://www.modelica.org/>).

⁷ Le langage Modelica a été initialement conçu pour la modélisation de systèmes complexes et physiquement hétérogènes dans l'ingénierie, tels que les modèles de mécatronique ainsi que toutes les applications dans les domaines de l'automobile ou de l'aérospatiale qui impliquent des sous-systèmes mécaniques, électroniques, hydrauliques et de contrôle électronique devant fonctionner en synergie. Modelica est orienté-objet et est basé sur des équations, contrairement à la plupart des langages informatiques (comme Java ou C++) qui sont basés sur des instructions. Ces spécificités confèrent à Modelica des propriétés clés pour la modélisation et la simulation des systèmes biologiques envisagés, et notamment l'acausalité.

« acausale » inexistante dans les autres langages) et une extensivité, dont la mise en œuvre est simple et n'exige pas de connaissances particulières de l'informatique.

- (32) Dans le cadre d'un workpackage du Lot2⁸, Dassault Systèmes va entreprendre des travaux afin que la plateforme BioPLM développée dans BioIntelligence puisse exécuter le langage Modelica. Dans le cadre de BioIntelligence, les partenaires comptent proposer des évolutions à l'organisation promotrice de ce langage pour l'étendre à des fins de modélisation et de simulation en biologie des systèmes, notamment des extensions qui n'existent pas aujourd'hui dans ce langage (par exemple, en mixant les informations qualitatives et quantitatives). Ces évolutions significatives seront autant de contributions pour la communauté des éditeurs du secteur bioinformatique et pour les utilisateurs des industries du vivant.
- (33) Pour réaliser le programme BioIntelligence, il sera nécessaire que le langage utilisé pour la modélisation de systèmes biologiques réponde au double objectif de modélisation et simulation des phénomènes biologiques (interactions dynamiques complexes) et de simplicité expressive (le public visé par le BioPLM étant celui des chercheurs des industries du vivant, non-spécialistes des langages logiciels spécifiques).
- (34) Le verrou essentiel consistera à offrir un grand pouvoir d'expression à ce modéleur, sans que cela ne se traduise par une complexification informatique : sa syntaxe devra être intuitive et simple, compatible avec les besoins des utilisateurs finals que seront les biologistes.
- (35) L'évolutivité du système sera également importante : le langage devra être ouvert et extensible de manière à intégrer progressivement toute nouvelle source de connaissance, notamment venant de bases de données nouvellement constituées. En particulier, certains domaines métier pourront donner lieu à des extensions du langage et des bibliothèques de systèmes biologiques numériques. Ce modéleur systémique devra permettre l'étude et la gestion d'un très grand nombre de données, à mesure que les modélisations systémiques s'enrichiront dans le temps. Sous peine de ne pouvoir tirer pleinement partie de la modélisation systémique, il est également impératif de lever ce verrou.
- (36) Par ailleurs, en matière de simulation, les technologies de l'ingénieur développées dans le cadre du PLM classique sont purement déterministes : elles ne répondent pas aux besoins du BioPLM. Dans le domaine de la modélisation et de la simulation numérique biologique (*in silico*), de nouveaux solveurs devront donc être imaginés, testés et développés. Pour tenir compte de la nature des phénomènes étudiés, ces solveurs devront être probabilistes, stochastiques ou qualitatifs. Les mathématiques nécessaires à ces approches (statistiques appliquées à la modélisation et la simulation, réseaux booléens, etc.) n'ont pas encore été mises en œuvre dans le cadre du PLM classique.
- (37) La levée des verrous technologiques en la matière fera l'objet du "Lot 2 Modélisation Systémique" du programme BioIntelligence, présenté plus en détail au point 2.5.3 ci-dessous.

⁸ [...]

2.2.3. Cas d'application en oncologie et toxicologie

- (38) En ce qui concerne les méthodes de simulation, les autorités françaises ont indiqué qu'il serait nécessaire « *de réaliser des modélisations multi-échelles (spatiales et temporelles) capables de recouvrir plusieurs niveaux d'organisation du vivant avec une grande variété de types de données, dans un contexte fonction de l'état de santé général du patient (physiopathologie des systèmes)* » ainsi que « *de recourir à des méthodes stochastiques pour pallier les incertitudes des modèles et des règles.* »
- (39) Pour vérifier la validité des modèles retenus, des méthodes de réconciliation des résultats de simulation et des résultats expérimentaux devront être définies, permettant notamment la prise en compte de l'information génotypique. La comparaison des résultats n'ira pas sans soulever d'importantes difficultés, dans la mesure où la standardisation des résultats expérimentaux est loin d'être achevée et où les mises en œuvre expérimentales présentent un degré de variabilité très important.
- (40) Il sera donc nécessaire de trouver des solutions innovantes, à la fois par le choix de méthodes éprouvées et robustes, mais aussi par la mise en place de systèmes permettant la conservation des descriptions des protocoles effectivement mis en œuvre et la détection d'incohérences au sein d'ensembles de résultats expérimentaux.
- (41) Ces recherches médicales seront menées dans le cadre des "Lot 5 Cas d'applications en oncologie" et "Lot 6 Cas d'applications en toxicologie" du programme BioIntelligence, présentés plus en détail aux points 2.5.6 et 2.5.7 ci-dessous.

2.2.4. Conclusions sur les avancées envisagées

- (42) Compte tenu de la nature différente du sujet d'étude (la constitution d'un modèle virtuel numérique unique pour les systèmes biologiques complexes ne constituant vraisemblablement pas un outil de gestion de la connaissance adapté), des phénomènes à simuler (la biologie requérant une approche plus probabiliste que déterministe), et des processus visés (les phases de recherche et découverte des industries du vivant étant par nature plus aléatoires dans leur durée et leurs résultats que les processus industriels standards), le développement du BioPLM nécessitera de lever des verrous technologiques importants au regard des technologies PLM existant dans l'industrie manufacturière.
- (43) La plate-forme BioPLM, si elle était mise en œuvre avec succès, apporterait donc des innovations majeures en termes de recherche biomédicale :
- une plate-forme unifiée de traitement de l'information biologique (par nature hétérogène et extrêmement diverse) ;
 - des modèles numériques (ou *in silico*), construits à partir de la connaissance collectée, qui pourraient être confrontés à des données expérimentales et simulables numériquement ;
 - grâce aux retours d'expérience des cas d'application en oncologie et toxicologie menés dans le cadre du programme, des outils de gestion des activités de découverte et développement optimisés et adaptés aux besoins des bioindustries.

2.3. Partenaires du programme

- (44) Le programme sera réalisé par un consortium de partenaires, dont le chef de file est Dassault Systèmes, avec cinq partenaires industriels (les grandes entreprises pharmaceutiques Ipsen, Pierre Fabre, Sanofi-Aventis, Servier, et Bayer CropScience), deux PME spécialisées dans l'informatique (SoBioS et Auréus Pharma), ainsi que trois partenaires publics, l'INRIA, l'INSERM et le Genopole.

2.3.1. *Le chef de file*

- (45) **Dassault Systèmes S.A.** est un éditeur de logiciels spécialisé dans les solutions de gestion du cycle de vie des produits (PLM), notamment les logiciels d'application en 3D qui permettent une optimisation du cycle de vie d'un produit, de sa conception à sa maintenance. En 2007, son chiffre d'affaires (ci-après "CA") consolidé s'est élevé à 1 258,8 M€, dont 550,2 M€ en France. Dassault Systèmes emploie 7 459 personnes dans le monde, dont 3 349 à ses activités de R&D et 1 720 en France.

2.3.2. *Les PME spécialisées*

- (46) **Sophia BioSystems S.A.** (ci-après « SoBioS ») est une PME nouvellement créée, spécialisée dans le BioPLM. Elle emploie actuellement une demi-douzaine de personnes, pour l'essentiel des bioinformaticiens et des biomathématiciens, et devrait se développer fortement dans un avenir proche : ses équipes compteront à terme une centaine de personnes (dont environ soixante-quinze en R&D) spécialisées en mathématique, algorithmique, informatique, médecine et biologie. Compte tenu de la création récente de SoBioS, les autorités françaises ont demandé à Dassault Systèmes d'apporter des garanties complémentaires, de sorte que le projet de convention d'aide prévoit que Dassault Systèmes reprenne la totalité des droits et obligations de SoBioS au titre de la convention d'aide en cas de manquement de celle-ci à l'ensemble de ces droits et obligations.
- (47) **Auréus Pharma S.A.** est une PME spécialisée dans le développement d'outils de gestion de la connaissance. Elle est notamment spécialiste des bases de données comportant des informations intégrées sur les interactions médicamenteuses, ainsi que sur certains types de cibles thérapeutiques (GPCRs, canaux ioniques, kinases). L'entreprise a réalisé 1,8 M€ de CA en 2007, pour un effectif de 22 employés.

2.3.3. *Les industriels de la pharmacie*

- (48) **Société de Conseils de Recherches et Applications Scientifiques S.A.S.** (ci-après « SCRAS ») est une filiale à 100 % du groupe Ipsen, dont elle regroupe l'essentiel des activités de R&D en France. Elle a réalisé 36,8 M€ de CA en 2007 et compte 373 employés. Le groupe Ipsen, quant à lui, a réalisé un CA consolidé d'environ 920 M€, pour un effectif salarié d'environ 4000 personnes.
- (49) **Institut de Recherche Pierre Fabre S.A.S.** est une filiale à 100 % du groupe Pierre Fabre, dont elle regroupe les activités de R&D du groupe en France. Elle a réalisé 222,3 M€ de CA en 2007, pour un effectif de 1 101 employés. Le groupe Pierre Fabre, quant à lui, a réalisé un CA consolidé de 1 680 M€ en 2007, pour un effectif salarié d'environ 9500 personnes.

- (50) **Sanofi-Aventis Recherche & Développement S.A.** est une filiale à 100 % du groupe Sanofi-Aventis, dont elle regroupe l'essentiel des activités de R&D en France. Elle a réalisé 1 622 M€ de CA en 2007, pour un effectif de l'ordre de 7000 employés. Le groupe Sanofi-Aventis, pour sa part, a réalisé un CA de 28 milliards d'euros en 2008, pour un effectif de 100 000 employés environ.
- (51) **Institut de Recherches Servier S.A.S.** est une filiale à 100% du groupe Servier, qui regroupe l'essentiel des activités de R&D du groupe en France. La société a réalisé un CA de 103,9 M€ en 2007 pour 512 employés. Le groupe Servier, pour sa part, a réalisé un CA de 3,7 milliards d'euros en 2007 et compte plus de 20 000 collaborateurs à travers le monde.
- (52) **Bayer CropScience S.A.** est issue de la prise de contrôle par Bayer de Aventis CropScience⁹. Filiale du groupe Bayer, elle développe et commercialise des produits phytosanitaires, pour la protection des cultures notamment : insecticides, fongicides et herbicides. La société consacre entre 9 et 10 % de son CA annuel à son budget de R&D. Bayer CropScience S.A. a réalisé en 2007 un CA de 461 M€ pour un effectif de 634 employés. Le groupe Bayer, pour sa part, a réalisé un CA de 32,3 milliards d'euros et compte plus de 100 000 collaborateurs dans le monde.

2.3.4. *Les laboratoires publics de recherche*

- (53) **L'INRIA**, Institut National de recherche en informatique et en automatique, est un établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST), spécialisé dans la recherche en informatique. Il développe depuis plusieurs années des programmes de recherche orientés vers les sciences de la vie, notamment dans le domaine de la simulation et la visualisation d'organes complexes (comme le système cardiovasculaire) et de réseaux biologiques.
- (54) **L'INSERM**, Institut National de la santé et de la recherche médicale, est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Il a pour mission principale d'étudier toutes les maladies humaines des plus fréquentes aux plus rares, à travers des travaux de recherches biologiques, médicales et en santé des populations. Il est à ce titre directement concerné par le développement de nouveaux outils de simulation du vivant normal et pathologique.
- (55) Le **GENOPOLE** est un groupement d'intérêt public (GIP) créé par le Ministère de la Recherche, le Conseil régional d'Île-de-France, le Conseil général de l'Essonne, la Communauté d'agglomération d'Évry Centre Essonne, la Ville d'Évry, l'Université d'Évry-Val d'Essonne et l'Association française contre les myopathies. Il a pour missions la constitution et l'animation d'un pôle de recherche en génomique, post-génomique et dans les sciences connexes, le renforcement d'un pôle d'enseignement des sciences du vivant et l'accueil sur son site d'entreprises de biotechnologies. Plus précisément, le programme Epigénomique du Genopole offre un lieu de rencontres pour catalyser des recherches autour de problèmes biologiques complexes, avec des apports de disciplines différentes : biologie, informatique, mathématiques, physique théorique, chimie artificielle.

⁹ Décision de la Commission européenne du 17 avril 2002, affaire N° COMP/M.2547 - *Bayer / Aventis Crop Science*.

2.4. Organisation du programme

- (56) Un Accord de Consortium établira les modalités d'organisation du programme BioIntelligence entre les partenaires. Trois organes de gouvernance interviendront pour coordonner le programme, évaluer les progrès effectués, s'assurer de la délivrance des objectifs, contrôler les budgets, prendre en compte et résoudre d'éventuels conflits, coordonner les actions de dissémination :
- Un Conseil de Surveillance, présidé par un représentant de Dassault Systèmes, et comptant un représentant de chaque partenaire sera chargé de contrôler le programme BioIntelligence ;
 - Un Conseil Scientifique, organe consultatif, sera composé de personnalités scientifiques de premier plan chargées d'apporter une vision stratégique et scientifique au programme ;
 - Un Comité de Pilotage prendra en charge la conduite opérationnelle et la coordination du travail pour chaque lot. Composés de représentants de chaque partenaire concerné par le lot en question, les comités de pilotage fourniront des rapports d'étape au Conseil de Surveillance, qui sera chargé d'auditer les progrès réalisés.
- (57) En tant que chef de file, Dassault Systèmes assurera le lien avec Oséo.

2.5. Programme de travail

- (58) Le programme est découpé en dix lots, constitués chacun de plusieurs sous-lots ou « workpackages » (WP).

2.5.1. Lot 0 Management de programme

- (59) Dassault Systèmes sera seul en charge du lot 0 et assurera la gestion du programme, à savoir notamment la coordination entre les partenaires, l'anticipation des risques au plan général du programme, le suivi des coûts et délais, la maîtrise des objectifs en termes d'innovation et de performance, la préparation et la participation aux réunions d'avancement avec Oséo, la consolidation et la rédaction des rapports d'avancement.

2.5.2. Lot 1 Maquette numérique de la connaissance

- (60) Dassault Systèmes, l'INRIA et l'INSERM seront impliqués dans le lot 1, qui a pour objectif de développer et valider une plateforme d'intégration de la connaissance pour supporter les processus de découverte et de développement de produits pharmaceutiques, cosmétiques et phytosanitaires.
- (61) Cette plateforme devra permettre la constitution d'une maquette numérique de la connaissance biologique (entités biologiques, molécules, protéines, tissus, réseaux et voies métaboliques, etc.), qui offrira un niveau important de [...].
- (62) Cette maquette numérique a également vocation à être évolutive (c'est-à-dire à inclure les nouvelles données tout en leur assurant un niveau de cohérence et de consistance suffisant) pour capitaliser le savoir et à rendre possible la création d'un référentiel commun au sein des entreprises utilisatrices.

- (63) Dassault Systèmes sera en charge de [...] workpackages¹⁰ du lot 1. L'INRIA sera chargé de la conception d'ontologies¹¹ à partir de texte, ainsi que de l'intégration et de l'alignement de sources de données hétérogènes. L'INSERM, pour sa part, fera l'inventaire et sélectionnera des bio-banques.

2.5.3. Lot 2 Modélisation Systémique

- (64) Le lot 2 consiste à fournir une infrastructure et des applicatifs de modélisation de systèmes biologiques complexes par le développement d'un modèleur systémique numérique pour un grand nombre d'entités biologiques. Ce modèleur est destiné à être intégré à la maquette numérique. La connaissance « *in silico* » est appelée à compléter les connaissances « *in vivo* » et « *in vitro* » recueillies par ailleurs.
- (65) Ce modèleur permettra la constitution et l'analyse de modèles d'études scientifiques numériques, leur échange au sein d'une entreprise et leur enrichissement au fur et à mesure des avancées des travaux. La puissance d'expression de ce modèleur couvrira un grand nombre d'entités et s'appliquera donc à des domaines d'étude variés.
- (66) Cette approche a également vocation à offrir différentes vues des objets d'études modélisés [...] gérées par le modèleur systémique.
- (67) Dassault Systèmes sera en charge de [...] workpackages¹² du lot 2. L'INRIA, pour sa part, fournira l'analyseur de modèles.

2.5.4. Lot 3 Simulation Systémique

- (68) Le lot 3 vise à développer une plateforme de simulation numérique des comportements d'entités biologiques permettant de comprendre, qualitativement et quantitativement, les évolutions et les dynamiques d'interactions des modèles biologiques qui pourront alors être confrontés aux entités biologiques « réelles ». Cette approche comparative permettra d'affiner la compréhension scientifique de ces phénomènes et constituera un outil essentiel, complémentaire aux études « *in vivo* » et « *in vitro* », pour les activités de R&D biologique.
- (69) Compte tenu de la diversité des phénomènes étudiés et de la richesse des comportements et réactions en jeu, cette infrastructure devra être d'une très grande souplesse et permettre :
- d'effectuer des simulations [...] lorsque les informations nécessaires seront disponibles pour envisager une telle approche ;
 - de couvrir également [...] ;
 - de traiter les simulations faisant intervenir des phénomènes de nature [...] ;
 - de simuler qualitativement et globalement les [...].

¹⁰ [...]

¹¹ Une ontologie ou un modèle de données est un ensemble structuré de termes et de concepts représentant le sens d'un champ d'information.

¹² [...]

- (70) Dassault Systèmes sera en charge de [...] workpackages¹³ du lot 3. L'INRIA traitera la question des simulations hybrides.

2.5.5. *Lot 4 Environnement collaboratif de processus métiers*

- (71) Le lot 4 vise à fournir un environnement collaboratif industriel permettant aux différentes organisations de travailler ensemble et de gérer globalement leurs processus-métiers, tout au long d'un pipeline R&D, qui intègre l'ensemble des solutions et moyens *in silico* développées dans le cadre du programme BioIntelligence (les lots 1, 2, et 3 seront notamment intégrés nativement au cœur de cet environnement).

- (72) Dassault Systèmes aura en charge [...] workpackages¹⁴ du lot 4, dont [...] seulement ont été retenus dans l'assiette de l'aide. Les travaux liés au développement des modules [...] n'ont en effet pas été considérés comme éligibles à l'aide. Dassault Systèmes et Servier géreront ensemble le workpackage [...].

2.5.6. *Lot 5 Cas d'applications en oncologie*

- (73) L'objectif du lot 5 est d'alimenter la plateforme BioPLM développée avec un ensemble d'études réalisées dans le domaine de la cancérologie, telles :

- [...] ¹⁵ ;
- [...] ¹⁶ ;
- [...] ¹⁷ .
- [...] ¹⁸ ;
- [...] ¹⁹ ;
- [...] ;
- [...] ;
- [...] .

2.5.7. *Lot 6 Cas d'applications en toxicologie*

- (74) L'objectif du lot 6 est d'alimenter la plateforme BioPLM développée avec un ensemble d'études réalisées dans le domaine de la toxicologie, telles :

¹³ [...]
¹⁴ [...]
¹⁵ [...]
¹⁶ [...]
¹⁷ [...]
¹⁸ [...]
¹⁹ [...]

- [...] ;
- [...] ;
- [...] ²⁰ ;
- [...] ;
- [...] ;
- [...].

2.5.8. *Lot 8 Dissémination des pratiques BioPLM*

- (75) Le lot 8 a pour objectif de promouvoir l'adoption de profonds changements de pratique dans la R&D biomédicale et biotechnologique en y introduisant les pratiques collaboratives, les maquettes numériques, et l'utilisation systématique de modèles et de simulations, notamment par des publications scientifiques ou l'organisation d'un symposium annuel qui réunira les meilleurs spécialistes mondiaux (chercheurs et étudiants) autour de ces thématiques, ainsi qu'en suscitant des interactions avec les autres programmes européens et mondiaux (notamment asiatiques) qui adressent des thématiques voisines ou complémentaires. Le lot 8 sera entrepris par SoBioS et par le GENOPOLE.

2.5.9. *Lot 9 Nouveaux cas d'application*

- (76) Il est prévu que de nouveaux partenaires puissent être intégrés au programme. La plateforme développée dans le cadre de BioIntelligence sera en effet ouverte : elle pourra donc présenter de l'intérêt pour des éditeurs de logiciels non-encore partenaires souhaitant enrichir l'écosystème par l'apport d'une nouvelle application présentant un intérêt certain pour la santé publique²¹ à l'outil BioPLM mis en place et susceptible d'interagir avec les modules préexistants.

2.6. **La mesure**

- (77) Le programme est constitué de recherche industrielle et de développement expérimental, tels que définis aux points 2.2 f) et g) de l'Encadrement R&D&I. Le montant total retenu comme assiette éligible est de 118 210 033 €, répartis entre 58 328 796 € pour les activités de recherche industrielle (49,3%) et 59 881 237 € pour les activités de développement expérimental (50,7%).
- (78) Il convient de noter que le programme BioIntelligence n'est pas restreint aux participants actuels, mais ouvert à d'autres partenaires potentiels. Une provision de

²⁰ [...]

²¹ Les autorités françaises envisagent que les domaines de ces applications ne soient pas, dans la mesure du possible, déjà couverts par les lots 5 et 6. A titre d'exemple, elles mentionnent le diabète ou la maladie d'Alzheimer.

2,7 M€ pour des nouveaux partenaires a ainsi été constituée au titre du lot 9, dont 0,9 M€ pour la recherche industrielle et 1,8 M€ pour le développement expérimental²².

- (79) Le Tableau 1 ci-dessous décrit la répartition des coûts du programme entre les bénéficiaires.

Tableau 1 : Coûts du programme par partenaire (en euros)

Partenaires	Total des coûts constituant l'assiette de l'Aide en €	Total des coûts classés en RI, en €	Total des coûts classés en DE, en €
Dassault Systèmes	46 630 838	22 852 499	23 778 339
Auréus Pharma	8 021 000	3 642 500	4 378 500
Bayer CropScience	5 784 994	2 880 937	2 904 057
GENOPOLE	919 666		919 666
INRIA	870 480	870 480	
INSERM	6 170 724	6 170 724	
Ipsen	3 426 762	1 594 457	1 832 305
Pierre Fabre	4 054 000	2 019 334	2 034 666
Sanofi Aventis	3 282 334	1 679 334	1 603 000
Servier	615 000	307 500	307 500
SoBioS	32 134 235	14 511 031	17 623 204
Futurs Partenaires	6 300 000	1 800 000	4 500 000
Total	118 210 033	58 328 796	59 881 237

- (80) Comme le montre le Tableau 2 ci-dessous, pour l'ensemble des partenaires actuels ou à venir, les coûts totaux engagés dans le cadre de BioIntelligence ont été décomposés en dépenses de personnel, coûts des instruments et du matériel, coûts de la recherche contractuelle, frais généraux additionnels et autres frais d'exploitation, conformément à la typologie indiquée au point 5.1.4 de l'Encadrement R&D&I.

²² Compte tenu des intensités prévues (respectivement 50% pour les subventions RI et 40% pour les avances remboursables DE), les coûts éligibles supportés seront donc au maximum de 6,3M€ (dont 1,8M€ en RI et 4,5M€ en DE).

Tableau 2 : Décomposition des coûts par catégories de dépenses (en milliers d'euros)

Bénéficiaire	a) Dépenses de personnel	b) Coûts des instruments et du matériel	c) Coûts des bâtiments et des terrains	d) Coûts de la recherche contractuelle, brevets	e) Frais généraux additionnels	f) Autres frais d'exploitation	TOTAL
Dassault Systèmes	[...]	[...]	[...]		[...]	[...]	46 631
Auréus Pharma	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	8 021
Bayer CropSciences	[...]	[...]	[...]		[...]		5 785
Genopole	[...]				[...]		920
INRIA	[...]					[...]	870
INSERM	[...]	[...]				[...]	6 171
Ipsen	[...]			[...]			3 427
Pierre Fabre	[...]	[...]		[...]		[...]	4 054
Sanofi Aventis	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]		3 282
Servier	[...]					[...]	615
SoBioS	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]		32 134
Futurs partenaires	6 300						6 300
Total	74 119	15 538	10 381	2 826	12 644	2 702	118 210

(81) Le total des aides proposées s'élève à 46,3 M€, dont 26,2 M€ de subventions en recherche industrielle, 3,1 M€ de subventions en développement expérimental et 17,0 M€ d'avances remboursables en développement expérimental. Les aides par partenaire sont présentées dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Montant des aides par partenaire (en euros)

Partenaires	Subventions RI (en €)	Subventions DE (en €)	Avances remboursables DE (en €)	Aide totale (en €)
Dassault Systèmes	8 047 256		6 404 297	14 451 553
Auréus Pharma	1 821 250		1 751 400	3 572 650
Bayer CropScience	864 281	726 015		1 590 296
Genopole		919 666		919 666
INRIA	870 480			870 480
INSERM	6 170 724			6 170 724
Ipsen	478 338	458 082		936 420
Pierre Fabre	605 800	508 666		1 114 466
Sanofi Aventis	503 800	400 750		904 550
Servier	92 250	76 878		169 128
SoBioS	5 804 421		7 049 279	12 853 700
Futurs partenaires	900 000		1 800 000	2 700 000
Total	26 158 600	3 090 057	17 004 976	46 253 633

- (82) En définitive, les subventions versées pour soutenir les activités de recherche industrielle auront une intensité de 50, 40 ou 33 %, selon les lots, pour Dassault Systèmes, 30 % pour les grandes entreprises, 40 % pour SoBioS et 50 % pour Auréus Pharma et les partenaires à venir.
- (83) En ce qui concerne les activités de développement expérimental, elles seront aidées sous forme :
- de subventions au taux de 25 % pour les partenaires Bayer CropScience, Genopole, Ipsen, Pierre Fabre, Sanofi Aventis et Servier ;
 - d’avances remboursables, au taux de 40 %, 30 % et 25 %, selon les lots, pour le chef de file Dassault Systèmes, au taux de 40% pour les deux PME SoBioS et Auréus Pharma, ainsi que pour les partenaires à venir.
- (84) Les laboratoires publics de recherche partenaires de BioIntelligence participent au programme au titre d’activités non commerciales et sont financés à hauteur de 100 % sur leurs coûts additionnels (dans la limite des coûts statutaires engagés au titre du programme).

Tableau 4 : Intensités par type d'aide et par bénéficiaire

Bénéficiaires	Taux de subvention RI	Taux de subvention DE	Taux avance remboursable DE
Dassault Systèmes			
– Lot 0 (management)	50%		40%
– Lot 1 (maquette numérique)	40%		30%
– Lots 2-4	33%		25%
Auréus Pharma	50%		40%
Bayer CropScience	30%	25%	
Genopole	100%	100%	
INRIA	100%	100%	
INSERM	100%	100%	
Ipsen	30%	25%	
Pierre Fabre	30%	25%	
Sanofi Aventis	30%	25%	
Servier	30%	25%	
SoBioS	40%		40%
Futurs partenaires PME	50%		40%

- (85) Concernant les avances remboursables, leurs montants ainsi que les remboursements sont actualisé au taux communautaire de référence en vigueur à la date de la décision d'attribution de l'aide, soit de 5,19 % pour la France.
- (86) Pour Dassault Systèmes, les retours financiers seront fonction du CA (en ce compris les revenus de licences, des contrats de maintenance et de services) résultant de la vente de modules logiciels de maquette numérique, de modélisation ou de simulation appliqués au domaine du vivant, hors applications strictement limitées aux CBP (*Collaborative Business Processes*), qui ne sont pas éligibles à l'aide.
- (87) Les retours financiers, fixés à [...], interviendront à compter de l'année où le CA annuel cumulé réalisé à partir de ces ventes aura dépassé le seuil de [...], et s'étendront alors sur [...] années fiscales.
- (88) Pour SoBioS, les retours financiers seront calculés sur le CA total de la société : revenus de licences, des contrats de maintenance et de services.
- (89) Les retours financiers, fixés à [...], interviendront à compter de l'année où le CA annuel cumulé aura dépassé le seuil de [...], et s'étendront alors sur [...] années fiscales.
- (90) Dans le scénario médian des plans d'affaires, les remboursements actualisés sont supérieurs aux avances actualisées. Dans l'hypothèse d'une réussite allant au-delà de l'issue favorable, la France continuera de recevoir des versements allant au-delà du

remboursement du montant de l'avance, y compris des intérêts au taux de référence prévu par la Commission. En cas d'échec ou de succès partiel du projet, l'avance ne sera pas intégralement remboursée, mais un remboursement proportionnel au degré de réussite du projet sera opéré.

3. ANALYSE

- (91) La mesure est un cas d'application du régime N121/2006, « Soutien de l'Agence de l'Innovation Industrielle aux programmes mobilisateurs pour l'innovation industrielle », approuvé par la Commission le 19 juillet 2006.
- (92) Les autorités françaises l'ont notifiée en tant qu'aide en faveur d'un projet de R&D en vertu des dispositions de l'Encadrement communautaire des aides d'État à la Recherche, au Développement et à l'Innovation (ci-après « Encadrement R&D&I »).
- (93) En vertu de la section 7.1 de l'Encadrement R&D&I, les seuils déclenchant un examen approfondi par la Commission d'une aide notifiée par un État membre s'établissent à 10 millions d'euros si le projet consiste à titre principal en de la recherche industrielle et 7,5 millions d'euros, s'il consiste à titre principal en du développement expérimental²³. Compte tenu de la répartition RI/DE des activités exposée au point (77) ci-dessus, le programme BioIntelligence consiste à titre principal en des activités de développement expérimental. Ceci étant, seules les aides accordées à Dassault Systèmes et SoBioS doivent faire d'un examen approfondi par la Commission.

3.1. Existence d'une aide d'État

3.1.1. Aide d'État directe

- (94) Le programme BioIntelligence est financé grâce à la dotation budgétaire accordée par l'État français à l'agence Oséo. Il s'agit donc de ressources d'État. La mesure est sélective puisqu'elle accorde à un nombre limité d'entreprises un soutien financier. En contribuant à leurs dépenses de R&D, la mesure procure aux entreprises bénéficiaires un avantage. Les entreprises bénéficiaires opérant dans des secteurs économiques ouverts au commerce intracommunautaire, la mesure est susceptible d'affecter les échanges commerciaux entre les États membres. Les entreprises bénéficiaires renforçant leur position par rapport à leurs concurrents du fait de l'avantage octroyé, la mesure risque de fausser la concurrence.
- (95) Aussi la Commission est-elle en mesure de conclure que le soutien financier octroyé par Oséo aux entreprises participant au programme BioIntelligence constitue bien une aide d'État au sens de l'article 87, paragraphe 1 du Traité CE.

3.1.2. Absence d'aide d'État aux laboratoires publics de recherche

- (96) Comme il sera démontré ci-après, les budgets alloués à l'INRIA, à l'INSERM et au Programme d'Epigénomique (placé sous la tutelle du GENOPOLE) dans le cadre du programme BioIntelligence relèvent d'un financement public d'activités non-

²³ Il convient par ailleurs de noter que les mesures utiles notifiées par la France à la Commission le 1er juillet 2007, entrées en application de manière explicite le 2 octobre 2007, ont adapté le régime N121/2006 au nouvel Encadrement R&D&I, notamment par un alignement des seuils de notification individuelle.

économiques, et ne sont donc pas constitutifs d'aides d'État au sens de l'article 87, paragraphe 1 du Traité CE.

(97) En effet, il s'agit d'organismes de recherche au sens du point 2.2.d) de l'Encadrement R&D&I (a), disposant d'une comptabilité analytique leur permettant de distinguer les coûts des activités économiques et ceux des activités non-économiques (b) et qui mèneront dans le cadre de BioIntelligence des activités de R&D de nature non-économique (c).

a. Qualité d'organismes de recherche

(98) L'INRIA a pour mission principale d'entreprendre des recherches fondamentales et appliquées dans les domaines des sciences et technologies de l'information et de la communication. L'Institut transfère les technologies issues de cette recherche par la formation par la recherche, la participation à des programmes internationaux de recherche et la diffusion d'informations scientifiques et techniques. Les revenus engendrés par son activité de transfert de technologie sont intégralement réinvestis dans ses activités de recherche.

(99) L'INSERM, quant à lui, est chargé d'étudier toutes les maladies humaines (des plus fréquentes aux plus rares), à travers des travaux de recherches biologiques, médicales et en santé des populations. L'Institut diffuse l'information scientifique et technique et assure la valorisation de sa recherche et le transfert de technologie via sa filiale INSERM Transfert. Les revenus engendrés par ces activités sont également intégralement réinvestis dans ses activités de recherche.

(100) Le GENOPOLE est un des organismes de tutelle du Programme d'Epigénomique²⁴. C'est à ce titre qu'il recevra des financements d'Oséo pour le programme BioIntelligence. Les autorités françaises ont précisé que le GENOPOLE, à côté d'autres activités non-économiques, exerçait une activité économique consistant en l'accueil d'entreprises ou des services d'aide à la création d'entreprises. Ces activités sont néanmoins mises en œuvre par des structures juridiquement indépendantes (la Pépinière GENOPOLE Entreprises, la SEM GENOPOLE, et l'équipe de GENOPOLE Infrastructures en ce qui concerne la promotion des plateformes technologiques), et donc séparées d'un point de vue comptable, du Programme d'Epigénomique.

(101) Le Programme d'Epigénomique, composé d'une équipe de recherche travaillant dans le domaine de la modélisation et la simulation de processus biologiques dans le cadre (post-)génomique, et de l'épi-organisation des génomes, a pour mission la constitution et l'animation d'un pôle de recherche en génomique, post-génomique et dans les sciences connexes²⁵, le renforcement d'un pôle d'enseignement des sciences du vivant (thérapie génique, bioinformatique) ainsi que la création d'équipes mixtes de recherche et à l'établissement de liens avec d'autres pôles universitaires. Ses activités sont focalisées sur l'émergence de projets de recherche interdisciplinaires dans le domaine de la biologie complexe. A cette fin, il organise les activités scientifiques suivantes : une semaine annuelle de formation « *Introduction avancée à la biologie post-*

²⁴ Les autres organismes de tutelle du Programme d'Epigénomique sont le CNRS et l'université d'Évry - Val d'Essonne.

²⁵ En collaboration avec les organismes publics de recherche et les universités d'Île-de-France (Evry-Val-d'Essonne, Paris-VII et Versailles-Saint-Quentin).

génomique » ouverte aux scientifiques non-biologistes, un cours avancé sur les réseaux d'interactions biologiques mis en place par un comité scientifique international, sélectionnant les orateurs de haut niveau et les auditeurs (une quarantaine de scientifiques), les « *Ateliers de réflexion* » multidisciplinaires qui rassemblent, six fois par an, une soixante de spécialistes de différentes disciplines, des actions thématiques ciblées, se traduisant par un travail d'une semaine en vue d'élaborer des pistes de réponses à une question scientifique d'avenir, et une École de Printemps intitulée « *Modélisation de systèmes biologiques complexes dans le contexte de la génomique* ». Le Programme d'Épigénomique sera chargé de promouvoir la visibilité du Programme BioIntelligence.

- (102) L'INRIA, L'INSERM ou le Programme d'Épigénomique (sous tutelle du GENOPOLE) sont donc trois entités dont le but premier est d'exercer des activités de recherche fondamentale, de recherche industrielle ou de développement expérimental et de diffuser leurs résultats par l'enseignement, la publication ou le transfert de technologie. Leurs éventuels profits sont intégralement réinvestis dans ces activités, dans la diffusion de leurs résultats ou dans l'enseignement. Enfin, les entreprises qui peuvent exercer une influence sur ces entités, par exemple en leur qualité d'actionnaire ou de membre, ne bénéficient d'aucun accès privilégié à leurs capacités de recherche ou aux résultats qu'elles produisent.
- (103) Compte tenu de ce qui précède, l'INRIA²⁶, l'INSERM ou le Programme d'Épigénomique (sous tutelle du GENOPOLE) répondent bien à la définition d'organisme de recherche au sens du point 2.2.d) de l'Encadrement R&D&I.

b. Séparation comptable

- (104) Les financements des activités de l'INRIA, l'INSERM et du Programme Epigénomique du GENOPOLE sont spécifiés programme par programme avec des affectations précises, et font l'objet de suivis budgétaires dans le cadre des règles des financements publics.
- (105) Les autorités françaises ont confirmé que l'INRIA, l'INSERM et le GENOPOLE disposaient d'outils comptables permettant de séparer les recettes et les dépenses ayant trait à leurs activités de R&D d'une part et à leurs éventuelles activités économiques d'autre part. Elles ont également assuré que les coûts et financements des activités financées dans le cadre du programme BioIntelligence pourraient être clairement distingués en comptabilité, de façon à prévenir toute possibilité de subventions croisées en faveur d'éventuelles activités économiques menées par ailleurs.
- (106) Il ressort de ce qui précède que la mesure en objet respecte les conditions posées au point 3.1.1 de l'Encadrement R&D&I qui précise que "*si la même entité exerce des activités tant économiques que non économiques, afin d'éviter la subvention croisée en faveur de l'activité économique, le financement public des activités non économiques ne relèvera pas de l'article 87, paragraphe 1, du traité CE si les deux types d'activités et leur coûts et financement peuvent être clairement distingués.*"

²⁶ La qualité d'organisme de recherche au sens du point 2.2.d) de l'Encadrement R&D&I a déjà été reconnu par la Commission à l'INRIA lors de l'instruction d'autres cas d'aides d'État, comme la Décision du 11 mars 2008, N 469 / 2007 - Soutien de l'Agence de l'innovation industrielle en faveur du programme « QUAERO », JOCE C/243/2008, ou la Décision du 26 juillet 2007, N 435 / 2007 - Soutien de l'Agence de l'innovation industrielle en faveur du programme « MINImage », JOCE C/137/2008.

c. Nature non-économique des activités soutenues

- (107) Dans le cadre du programme BioIntelligence, l'INRIA développera des théories et des prototypes contribuant à l'élaboration de solutions innovantes dans le domaine de la simulation, de la sémantique et des ontologies.
- (108) L'INSERM, pour sa part, expérimentera physiquement, au moyen de ses plateformes technologiques, les systèmes de prédiction et de simulation, afin de les critiquer et de les valider. Il mènera donc des activités de recherche dans les domaines de la modélisation et de la simulation en cancérologie, ainsi que de la toxicologie prédictive.
- (109) Le Programme Epigénomique du GENOPOLE, quant à lui, conduira des activités contribuant à promouvoir la visibilité du programme, incluant une rapide formation multidisciplinaire des acteurs du programme ainsi que le regroupement et le soutien des acteurs des différents domaines nécessaires à sa réalisation. Son rôle consistera en particulier à disséminer et standardiser les outils développés dans BioIntelligence, ainsi qu'à les intégrer dans un réseau de compétences européen.
- (110) Dans tous les cas, il s'agira d'activités de R&D indépendantes menées, dans le cadre d'un projet collaboratif, en vue de connaissances plus étendues et d'une meilleure compréhension. Par ailleurs, les éventuels transferts des technologies issues de ces recherches seront effectués au niveau interne et toutes les recettes qu'ils généreront seront réinvesties dans les activités principales de recherche. La Commission est donc d'avis que les activités menées par l'INRIA, l'INSERM et le Programme Epigénomique du GENOPOLE dans le cadre du projet BioIntelligence sont de nature non-économique.

3.1.3. Absence d'aide indirecte à Dassault Systèmes et SoBioS par le biais de la recherche en collaboration

- (111) Comme le projet BioIntelligence est mené en collaboration entre des entreprises et des organismes de recherche, il convient de vérifier l'existence d'une aide indirecte aux entreprises concernées par l'intermédiaire des recherches menées en collaboration avec des organismes de recherche financés sur fonds publics.
- (112) A cet égard, les autorités françaises ont indiqué que :
- Les résultats qui ne donneront pas lieu à des droits de propriété industrielle pourront être largement diffusés et l'organisme de recherche conservera la propriété intellectuelle qui résultera de son activité de R&D&I ;
 - Les partenaires industriels exploitant un résultat développé par un organisme de recherche lui verseront une rémunération équivalente aux prix du marché.
- (113) Aussi, les conditions du point 3.2.2 de l'Encadrement R&D&I sont respectées. Par conséquent, la Commission considère qu'aucune aide indirecte n'est octroyée à Dassault Systèmes et SoBioS par l'intermédiaire des organismes susmentionnés en raison de modalités favorables de la coopération.

3.2. Légalité de l'aide

- (114) Le cas a été notifié individuellement en application des dispositions de l'Encadrement R&D&I le 28 octobre 2008.
- (115) Le Président d'Oséo a décidé d'attribuer l'aide au programme BioIntelligence le 11 avril 2008. Toutefois, et conformément à l'article 88, paragraphe 3 du Traité CE, la mise en œuvre de cette décision est conditionnée à l'approbation de la Commission.

3.3. Base de l'analyse de la compatibilité de l'aide

- (116) Au vu des objectifs de la mesure et de la nature des activités soutenues, la Commission a procédé à l'analyse de la compatibilité de l'aide au regard des dispositions de l'Encadrement R&D&I. Cet encadrement distingue deux niveaux d'analyse de la compatibilité pour les projets de R&D :
- Les chapitres 5, 6 et 8 décrivent les conditions formelles de la compatibilité des projets de R&D. Celles-ci correspondent au premier niveau d'analyse.
 - Les coûts éligibles du programme BioIntelligence sont composés à 50,7% par des activités de développement expérimental. Le point 7.1 de l'Encadrement R&D&I indique que les aides en faveur de tels projets, dont le montant excède 7,5 millions d'euros par entreprise, doivent faire l'objet d'un examen approfondi. Celui-ci doit garantir que les montants élevés d'aides à la R&D ne faussent pas la concurrence dans une mesure contraire à l'intérêt commun, mais qu'elles contribuent bien à ce dernier. La Commission procède à l'examen approfondi de l'aide suivant les éléments positifs et négatifs décrits respectivement dans les sections 7.3 et 7.4 de l'Encadrement R&D&I. Ceux-ci correspondent au second niveau d'analyse.
- (117) Au cas d'espèce, Dassault Systèmes et SoBioS reçoivent chacun plus de 7,5 millions d'euros d'aide. Ces aides font donc l'objet d'un examen aux deux niveaux d'analyse susmentionnés. Ceci étant, la présente décision s'articule selon le second niveau d'analyse, c'est-à-dire suivant les sections 7.3 et 7.4 de l'Encadrement R&D&I. Le premier niveau d'analyse, correspondant aux chapitres 5, 6 et 8 de l'Encadrement R&D&I, est inséré dans le raisonnement de la façon suivante : le respect de la section 5.1 (aides en faveur des projets de R&D) est vérifié aux points 3.4.4.a, 3.4.4.b et 3.4.4.c ci-dessous ; celui du chapitre 6 (effet d'incitation et nécessité de l'aide), au point 3.4.3 ci-dessous et enfin celui du chapitre 8 (cumul) au point 3.4.4.d ci-dessous.

3.4. Effets positifs

3.4.1. Existence d'une défaillance de marché

- (118) Le point 7.3.1 de l'Encadrement R&D&I indique que, dans la mesure où le marché seul ne génère pas toujours un résultat optimal, les aides d'État peuvent parfois se révéler nécessaires pour renforcer les activités de R&D dans l'économie. L'Encadrement R&D&I établit par ailleurs que certaines défaillances de marché entravent le niveau global de R&D dans la Communauté.
- (119) Par conséquent, il ressort du point 7.3.1 de l'Encadrement R&D&I que l'analyse du niveau des activités de R&D ainsi que l'analyse des défaillances de marché doit se faire au niveau de la Communauté. La Commission va dès lors analyser dans un

premier temps si le niveau des activités de R&D effectuées dans la Communauté serait inférieur si le programme BioIntelligence n'était pas entrepris et, le cas échéant, si ce résultat est optimal ou s'il s'agit d'une défaillance de marché.

- (120) Aussi, conformément à l'Encadrement R&D&I, convient-il d'établir précisément les défaillances de marché spécifiques auxquelles les bénéficiaires devront faire face et qui justifient les aides soumises au présent examen approfondi.
- (121) En l'espèce, un certain nombre d'éléments indiquent que le projet BioIntelligence s'inscrit dans le cadre d'une défaillance de marché principalement liée à des problèmes de coordination (a), à une information imparfaite et asymétrique, notamment sur les marchés financiers (b), ainsi qu'à des effets externes positifs liés à la diffusion des connaissances (c).

a. Problèmes de coordination

- (122) Selon les autorités françaises, le programme BioIntelligence permettra une coopération de différents acteurs industriels et académiques dans une approche multidisciplinaire que le simple jeu des forces du marché n'aurait pas fait émerger spontanément. Cette situation serait la conséquence de plusieurs problèmes de coordination qui tiennent au rôle particulier que joue la propriété intellectuelle dans l'industrie pharmaceutique (i) ainsi qu'à la nécessité d'adopter une approche intrinsèquement multidisciplinaire dans le cadre du programme BioIntelligence (ii).

i. La mise à disposition de la propriété intellectuelle des entreprises pharmaceutiques

- (123) La R&D pharmaceutique se caractérise par un taux d'attrition très significatif (environ 90%) qui pourrait être surmonté grâce au développement d'outils de modélisation, de simulation et des bases de données biomédicales permettant d'optimiser et de rendre compatibles les applications logicielles employées au cours des différentes étapes de R&D biomédicale (approche *in silico*). Or, pour concevoir et développer une plateforme BioPLM qui offrirait ces nouvelles opportunités, il est nécessaire que les entreprises pharmaceutiques acceptent de partager leur propriété intellectuelle (au moins partiellement et pendant la durée du projet).
- (124) Pour des raisons liées aux spécificités économiques du secteur, les entreprises biomédicales attachent une importance considérable à la protection de leur propriété intellectuelle, notamment en ce qui concerne leur processus R&D. Ceux-ci constituent en effet l'essence-même de l'activité économique dont elles tirent leurs revenus : les actifs qu'elles détiennent se réduisent le plus souvent à des définitions chimiques de molécules dont elles ont prouvé l'effet thérapeutique par des essais cliniques. Ces connaissances (structure chimique des candidats-médicaments ou résultats des essais menés en laboratoire) sont en général peu volumineuses et relativement faciles à copier. Pour conserver leur valeur économique, il est donc impératif qu'elles protègent ces actifs intangibles, soit par des brevets ou licences (lorsque c'est possible) soit en assurant un maximum de confidentialité (en particulier s'il s'agit de protéger des secrets d'affaires attachés aux processus de recherche).
- (125) Compte tenu de ce qui précède, un projet collaboratif reposant sur la diffusion à l'extérieur de l'entreprise d'outils informatiques contenant des informations sensibles suscite donc nécessairement des réticences importantes : les entreprises

pharmaceutiques sont peu enclines à s'engager dans de tels partenariats et refusent le plus souvent de donner accès à leurs informations sensibles (*a fortiori* si le transfert d'information présente un risque élevé que les données confidentielles soient utilisées par des concurrents).

- (126) Pourtant, la mise en place d'une plate-forme BioPLM répondant aux besoins d'un grand nombre d'acteurs pharmaceutiques suppose de disposer en amont de données biologiques issues d'expérimentations réalisées par plusieurs d'entre eux. Une solution logicielle intégrée et évolutive n'aura de succès que si elle prouve sa capacité à appréhender les problématiques communes à l'ensemble des industriels du secteur. Or, pour obtenir cette genericité, l'implication de plusieurs entreprises pharmaceutiques dans un partenariat est nécessaire dès le stade de développement du logiciel.
- (127) Compte tenu des gains d'efficience qu'une approche BioPLM pourrait leur permettre de réaliser, les entreprises pharmaceutiques auraient collectivement intérêt à consentir à un tel partenariat plutôt qu'à s'y refuser. Individuellement cependant, chaque entreprise est fortement découragée à participer à un tel projet coopératif, de façon à minimiser les risques qui pourraient être portés à sa propriété intellectuelle.
- (128) Dans ces circonstances, il est nécessaire qu'un tiers intervienne pour corriger cette défaillance de coordination.
- (129) Au cas d'espèce, la propriété intellectuelle des entreprises pharmaceutiques ne sera pas cédée, mais seulement mise à disposition de Dassault Systèmes et de SoBioS (et non pas aux concurrents du secteur pharmaceutique), et ce pour les seuls besoins du programme. En effet, pendant la phase de développement de BioIntelligence, des échanges de données seront nécessaires entre les partenaires pharmaceutiques et les partenaires informaticiens (Dassault Systèmes et SoBioS).
- (130) Les données de type « public » pourront être utilisées, après accord des différents partenaires, pour démontrer la viabilité et valoriser l'ensemble du programme à l'extérieur. Ces données ne seront accessibles qu'en lecture, sauf si les fournisseurs de ces bases permettent la notification des changements, selon des protocoles à mettre en place. La maquette numérique offrira la possibilité de mises à jour régulières. Les données privées (des partenaires pharmaceutiques) pourront être (temporairement) partagées avec les partenaires informaticiens pour les seuls besoins du programme de R&D, sur une base volontaire et dans le cadre d'accords adaptés. En définitive, les connaissances scientifiques (provenant de bases publiques ou privées) ne seront étudiées que pour les stricts besoins de développement de la plateforme BioPLM. Leur contenu ne sera pas intégré à la maquette numérique de la connaissance à l'issue du programme. Il n'y aura donc pas de transfert de la propriété intellectuelle, ni entre partenaires pharmaceutiques, ni de ces derniers vers les partenaires informaticiens via les produits BioPLM.
- (131) Les autorités françaises ont précisé que des accords de non-divulgence et des clauses de confidentialité permettraient de renforcer l'étanchéité entre les différents participants. En particulier, les données de type « sensible », méta données et modèles (notamment les structures ontologiques) ne seront partagées que jusqu'à un certain niveau convenu entre les partenaires du programme.
- (132) Pour conclure sur ce point, Dassault Systèmes et SoBioS n'ont pas d'activité dans le secteur pharmaceutique et elles se sont clairement engagées à respecter et protéger des

droits de propriété intellectuelle de leurs partenaires pharmaceutiques. Enfin, l'intervention d'un acteur public tel qu'Oséo, dont l'appui facilitera une coordination suivie dans le temps et allant au-delà des intérêts particuliers des acteurs en présence, sera également de nature à rassurer les entreprises pharmaceutiques et à leur permettre de surmonter leurs réticences à s'engager dans ce type de projet.

ii. Une approche multidisciplinaire

- (133) Le programme BioIntelligence envisage de promouvoir de nouvelles pratiques de recherche dans les sciences du vivant : l'intégration de méthodes de modélisation et de simulation mathématiques à la recherche biomédicale. Ce projet ambitieux réclame une approche multidisciplinaire pour regrouper des partenaires ayant des compétences différentes au sein d'une même équipe et pour faire converger vers un but commun des intérêts stratégiques intrinsèquement différents.
- (134) D'un simple point de vue technique, pour développer un projet de création d'une plateforme BioPLM, il est nécessaire d'associer des entreprises pharmaceutiques et des éditeurs de logiciels. Les premières, dont l'informatique ne constitue pas le cœur de métier, ne maîtrisent pas la technologie nécessaire pour mener seules un tel projet à son terme. Elles doivent donc s'appuyer sur les compétences des secondes.
- (135) Aucun des partenaires sélectionnés dans le cadre du programme BioIntelligence ne dispose, individuellement, des ressources, de la capacité, du savoir-faire ou de l'envergure nécessaires pour réaliser seul un tel projet. L'équipe mise en œuvre rassemble, en revanche, toutes les compétences requises pour envisager le développement d'une plateforme BioPLM : éditeurs de logiciels, entreprises des bioindustries, laboratoires publics de recherche.
- (136) Par ailleurs, en termes stratégiques, les entreprises pharmaceutiques perçoivent moins bien que les éditeurs de logiciels les enjeux attachés à la démarche BioPLM, qui ne s'inscrit pas directement dans leur logique de développement, et ceci d'autant plus qu'elles privilégient plutôt l'acquisition de solutions informatiques propriétaires prêtes à l'emploi ou l'acquisition de sociétés bioinformatiques ayant déjà finalisé de telles solutions. En outre, comme les entreprises pharmaceutiques anticipent actuellement la fin des brevets sur certains de leurs médicaments à succès (dits "*blockbusters*", c'est-à-dire réalisant les meilleures ventes), alors qu'elles ne disposent pas encore des générations de médicaments appelées à les remplacer, leurs efforts financiers en matière de recherche se concentrent plus vers les stades aval du processus de R&D²⁷ que vers l'amont. Or, c'est précisément sur le stade amont de la R&D biomédicale que portent les progrès proposés par l'approche BioPLM.
- (137) Compte tenu de ce qui précède, au vu des risques liés à l'innovation de rupture visée par le programme BioIntelligence, les entreprises pharmaceutiques sont plus incitées à maintenir leurs pratiques de R&D (ou à ne les modifier que de manière incrémentale) qu'à se lancer dans un programme tel que BioIntelligence, dont l'intérêt stratégique ne leur est pas immédiatement perceptible. Un partenariat entre éditeurs de logiciels et entreprises pharmaceutiques assure donc, au-delà de la mise en commun de

²⁷ Notamment par l'acquisition de PME spécialisées disposant de candidats médicaments en phase III.

compétences techniques, la mise en cohérence d'intérêts stratégiques par nature très différents²⁸.

- (138) Cependant, la coordination des différents partenaires du programme nécessitera la mise en place d'une organisation relativement lourde. Comme indiqué au point 2.4 ci-dessus, le consortium comportera pas moins de trois instances pour fonctionner : Conseil de Surveillance, Conseil Scientifique et Comité de Pilotage. Les coûts de coordination attachés au programme seront donc importants. Ils tiendront notamment au nombre de partenaires impliqués (onze entreprises et organismes de recherche en tout), à leurs tailles et origines institutionnelles différentes, à leurs spécialisations différentes, mais également au fait que ces onze partenaires n'ont jamais travaillé ensemble par le passé, alors que les secteurs des sciences de la vie et de l'informatique ont des méthodes de travail et des cultures-métier relativement éloignées. Leur prise en charge sera en grande partie réalisée grâce à l'implication de SoBioS dans le projet : l'entité regroupera des « bioinformaticiens » qui feront l'interface entre informaticiens et biologistes. Partageant les préoccupations scientifiques de ces derniers, ils seront en mesure de les retranscrire dans une approche plus informatique et de faire le lien avec leurs éditeurs de logiciels.
- (139) Au cas d'espèce, il convient de noter que les problèmes de coordination décrits ci-dessus ne peuvent pas être réglés par l'intervention de pôles d'innovation (existants ou qui seraient créés spécifiquement à cette fin). Bien que la France compte des pôles dits "de compétitivité" spécialisés dans les domaines de la santé et de la biologie, force est de constater qu'il n'existe pas de pôle propre à la bioinformatique qui puisse aider à réduire les coûts de coordination liés à la mise en œuvre d'une plate-forme BioPLM. En outre, les pôles de compétitivité français sont attachés à des territoires donnés, alors que les partenaires du programme BioIntelligence sont implantés sur l'ensemble du territoire national. Les pôles de compétitivité se concentrent par ailleurs sur des projets de tailles plus réduites que BioIntelligence.
- (140) Il ressort des éléments qui précèdent que le jeu normal des forces du marché n'aurait vraisemblablement pas conduit les entreprises pharmaceutiques à entreprendre un projet collaboratif tel que BioIntelligence, et encore moins à le réussir en partenariat avec des éditeurs de logiciels.

b. Information imparfaite et asymétrique

- (141) Selon les autorités françaises, les problèmes d'information imparfaite et asymétrique concernent essentiellement les difficultés de financement que connaissent les projets R&D&I tels que BioIntelligence, compte tenu de leur nature et des risques qui leur sont inhérents (décrits en détail à la section 3.4.3 ci-dessous consacrée à l'effet d'incitation). Cette réalité est en effet particulièrement prégnante pour les grands programmes de recherche qui s'étendent sur plusieurs années et visent des ruptures technologiques.

²⁸ Il convient de noter qu'en matière de biotechnologies, ce type d'approche multidisciplinaire est encouragé par la Commission dans sa Communication au Conseil, au Parlement Européen, au Comité Économique et Social et au Comité des Régions : *Sciences du vivant et biotechnologie - Une stratégie pour l'Europe*, Journal officiel n° C 55 du 2 mars 2002 p. 3.

(142) Il convient de considérer distinctement les arguments tendant à démontrer les asymétries et l'imperfection de l'information en matière de financement de projets particulièrement risqués de R&D dans le secteur bioinformatique, selon qu'ils concernent spécifiquement les bénéficiaires de l'aide (i) ou qu'ils ont une portée plus générale (ii).

i. Les difficultés de financement propres à Dassault Systèmes et à SoBioS

(143) En ce qui concerne Dassault Systèmes, bien que l'entreprise ait toujours par le passé autofinancé ses dépenses de R&D, il semble qu'en tant que société cotée, ses marges de manœuvre soient plus limitées au cas d'espèce. Compte tenu de l'importance des coûts attachés (en moyenne [...] M€ par an pendant cinq ans), Dassault Systèmes n'est pas en mesure d'autofinancer ses activités de R&D dans BioIntelligence, au risque de voir sa marge opérationnelle réduite de près de [...] de pourcentage.

(144) Or, selon les autorités françaises, les marchés financiers lui imposent une pression très forte afin de maintenir sa marge opérationnelle au-delà de 27%. Les autorités françaises ont produit nombre de documents émanant d'analystes financiers à l'appui de leur démonstration. Il ressort en particulier d'une note d'analyse de la banque UBS de janvier 2009, consacrée à Dassault Systèmes, que la valeur de 27% pour le taux de marge constitue un consensus des attentes des analystes financiers pour les résultats 2008 et 2009. Une autre note d'analyse, émanant de la société Kepler en novembre 2008 cette fois, considère l'évolution des investissements en 2009 comme la principale cause d'inquiétude pesant sur le titre Dassault Systèmes, les analystes exhortant la direction de l'entreprise à prendre l'engagement public de les ralentir tout en insistant sur le fait qu'une baisse de la marge opérationnelle sur l'année 2009 serait perçue comme " *extrêmement décevante* "29.

(145) Les autorités françaises ont indiqué que les modèles de valorisation DCF³⁰ des analystes financiers sont extrêmement sensibles à l'hypothèse de marge opérationnelle de long terme. Sur la foi d'une note d'analyse de Citigroup, elles estiment qu'une baisse d'un point de la marge opérationnelle ([...]), aurait pour conséquence un recul de la valeur de l'action Dassault Systèmes comprise entre 1,00 € et 1,60 €, ce qui équivaldrait à une baisse de près de 3% de la valorisation boursière de l'entreprise.

(146) Enfin, les autorités françaises ont fourni un mémorandum en date du [...] 2008 émanant du [...] de Dassault Systèmes qui rend compte à sa hiérarchie de l'impossibilité pour l'entreprise d'accepter une solution de financement qui ferait "*tomber la marge opérationnelle [de ...] durant les années [...] du projet, et [de ...] durant les années [...]*".

²⁹ Citation exacte en langue anglaise : "*We would like to see a real commitment from management to limit investment growth next year (at least until the top-line regains positive momentum). We would be highly disappointed if the margin excluding forex declined YOY.*"

³⁰ Les modèles DCF ("*Discounted Cash Flow*") calculent la valeur d'une entreprise sur la base de sa capacité à générer des flux de trésorerie ("*cash flows*"). Pour estimer la valeur de l'entreprise, les flux de trésorerie sont actualisés à un taux qui reflète le risque supporté par le capital. Les modèles DCF donnent la valeur intrinsèque de l'entreprise.

- (147) Dans ces conditions, tout recours à l'autofinancement, à l'emprunt³¹ ou à un apport de capital à une filiale dédiée semblerait exclu pour financer le programme BioIntelligence : seul un financement bénéficiant d'une subvention³² serait de nature à satisfaire les impératifs de l'entreprise et des marchés financiers. En conséquence, Dassault Systèmes aurait toujours considéré que la mise en œuvre du projet BioIntelligence serait conditionnée à l'obtention d'une aide financière des pouvoirs publics.
- (148) En ce qui concerne SoBioS, il s'agit d'une PME qui a été créée récemment et qui ne comptait que dix salariés en 2007, après sa fusion avec la société Genomining. L'entreprise ne disposerait pas des fonds propres nécessaires pour financer ses activités de R&D dans le programme BioIntelligence. Ses perspectives de chiffres d'affaires à cinq ans ne lui donneraient pas non plus des moyens suffisants pour assurer leur autofinancement : le recours à un financement externe s'avèrerait donc nécessaire, d'autant que SoBioS a vocation à croître fortement d'ici la fin du programme.
- (149) Compte tenu de l'importance des risques et de leur appréhension imparfaite par le marché, de l'absence de référence et de visibilité de l'entreprise liée à sa création récente, et bien que la société s'appuierait sur un management reconnu, il apparaîtrait difficile à ce stade de développement³³, de recourir au marché pour financer ses dépenses de R&D.
- (150) Il ressort des éléments qui précèdent que Dassault Systèmes et SoBioS subissent effectivement des contraintes de financement importantes, de sorte qu'elles ne seraient vraisemblablement pas en mesure de financer leurs contributions respectives au programme BioIntelligence sans l'aide de l'État.

ii. Les difficultés de financement d'un projet de R&D risqué dans le secteur bioinformatique

- (151) De façon plus générale, les autorités françaises considèrent que les intermédiaires financiers ne seraient jamais enclins à prendre des risques aussi importants que ceux auxquels est confronté un projet de R&D bioinformatique présentant les caractéristiques de BioIntelligence (des coûts de R&D de 155 M€ et une durée de 5 ans).
- (152) En effet, dans la mesure où il n'existe pas d'option de sortie permettant de dégager rapidement une plus-value en cas de succès (par exemple, par une introduction en Bourse), il semble que la probabilité d'entrée d'un investisseur du type "société de capital-risque", même spécialisé dans les projets risqués, soit extrêmement réduite,

³¹ Il convient de noter que compte tenu de l'importance des moyens nécessaires et des risques attachés au projet, il est peu probable qu'un intermédiaire financier soit enclin à financer un projet aussi risqué en consentant un prêt à l'entreprise.

³² En effet, la subvention versée au titre de BioIntelligence contribuerait ainsi au respect par Dassault Systèmes de ses engagements vis-à-vis des marchés financiers pendant les phases les plus risquées du programme, correspondant aux levées de verrous technologiques durant les années 1 à 3. Cette subvention permettrait en particulier de réduire l'impact du financement de BioIntelligence sur la marge de Dassault Systèmes de [...] pendant les années [...] du programme respectivement [...].

³³ [...]

d'autant que le taux de rendement interne du projet ne s'établit qu'à 19% (cf. Tableau 7, page 40, ci-dessous).

- (153) En effet, même s'il est difficile d'avoir une estimation précise du taux de retour qu'attendrait un investisseur hypothétique qui consentirait à un tel risque, l'analyse des conditions de financement d'autres acteurs du secteur bioinformatique peut fournir quelques indications à cet égard. A titre de comparaison, il convient ainsi de noter que le *leader* du marché, Accelrys, qui n'est actif que dans le domaine de la bioinformatique et produit le plus proche substitut de l'application logicielle que BioIntelligence envisage de développer, a un coût moyen pondéré du capital de 18%. Ce coût moyen pondéré de 18% correspond au taux de retour exigé par le marché pour financer les opérations de routine d'Accelrys (c'est-à-dire celles parmi ses activités qui, contrairement à la R&D, ne sont pas considérées comme les plus risquées). Dans ces circonstances, pour financer des activités aussi risquées que celles de R&D entreprises dans le cadre de BioIntelligence, une société de capital-risque exigerait très vraisemblablement un taux de retour bien supérieur à 18%, et par conséquent bien supérieur au taux de rendement interne d'un programme tel que BioIntelligence.
- (154) En conséquence de ce qui précède, la Commission considère que l'aide notifiée vise bien à compenser une défaillance des marchés financiers en termes de financement de la R&D dans le secteur de la bioinformatique.

c. Effets externes positifs

- (155) Selon les autorités françaises, le programme BioIntelligence est porteur d'externalités positives, tant en termes d'avantages en matière de santé publique (i) qu'en termes de structuration du secteur bioinformatique (ii).

i. Avantages pour la santé publique

- (156) La mise en place d'un système pionnier dans le domaine des logiciels intégrés pour la découverte et le développement de produits et d'entités biologiques destinés aux industries pharmaceutiques, cosmétiques et phytosanitaires devrait introduire une rupture importante dans les pratiques de la recherche biomédicale.
- (157) L'environnement logiciel novateur que BioIntelligence envisage de mettre au point aura une incidence sur l'efficacité des processus liés à la découverte et au développement de produits et d'entités biologiques par les bioindustries. La diffusion à l'ensemble de cette branche industrielle des gains d'efficacité attachés à l'utilisation de méthodes fondées sur des connaissances nouvelles contribuera aux progrès des soins et à la réduction des coûts de santé : diagnostics plus précis, traitements individualisés, voies de développement plus efficaces pour les nouveaux médicaments et les nouvelles thérapies.
- (158) Sur la base d'informations fournies par les bénéficiaires de l'aide, les autorités françaises estiment que l'apport économique de la modélisation et de la simulation permis par les nouvelles plateformes BioPLM pourrait être très important : l'utilisation d'outils d'aide à la décision représenterait une économie de l'ordre de 20% sur le coût moyen de développement d'un médicament (180 millions de dollars sur un total de 935 millions). La dépense de R&D globale de l'industrie pharmaceutique étant évaluée à 178 milliards de dollars en 2015, les autorités françaises estiment que,

dans le meilleur des cas, c'est-à-dire si la diffusion du BioPLM dans l'industrie pharmaceutique était totale, le potentiel de réduction des coûts de recherche serait de l'ordre de 34 milliards de dollars par an. Par ailleurs, une analyse indépendante du *Boston Consulting Group*³⁴ indique qu'une augmentation de seulement 10% de la capacité à prédire un échec avant les phases cliniques permettrait d'économiser l'équivalent de 100 millions de dollars sur le développement de nouvelles molécules. Les profits anticipés pour les partenaires du programme sur le marché du BioPLM seront donc faibles au regard des retombées attendues de la diffusion de l'approche *in silico*, qui peut être estimée, dans l'industrie pharmaceutique par exemple, en centaines de millions de dollars par an dès 2015.

- (159) Au-delà d'une baisse des coûts, les processus de recherche de nouvelles molécules devraient également être accélérés. En effet, la durée de développement d'un médicament (« *time to market* ») est actuellement de l'ordre de plusieurs années : avec des logiciels de modélisation et de simulation, il devrait être sensiblement réduit, la recherche initiale étant mieux ciblée, les risques de toxicité minimisés, et l'efficacité globale du processus de recherche optimisée³⁵.
- (160) Dans le domaine de la recherche biomédicale, d'autres retombées scientifiques sont également à attendre en termes de capitalisation de la connaissance et d'interdisciplinarité de la recherche. La mise en place d'une matrice numérique de la connaissance contribuera de l'effort de compréhension globale et détaillée de très nombreux mécanismes et entités biologiques actuellement à l'étude. Par ailleurs, les systèmes expérimentaux *in silico* seront le fruit d'une collaboration entre spécialistes de la recherche biomédicale (biologistes, médecins, cliniciens, toxicologues, etc.) et spécialistes des technologies de l'information (informaticiens, statisticiens, mathématiciens, etc.)
- (161) Enfin, en matière de santé publique la Commission souligne que la modélisation, la simulation et la biologie systémique font partie des axes prioritaires des programmes collaboratifs soutenus par le 7^{ème} PCRD (ci-après "FP7"). Plus précisément, la recherche collaborative dans le domaine de la santé est considérée comme une priorité du programme "Coopération" du FP7, dont les objectifs de BioIntelligence recourent plusieurs actions, notamment IMI (*Innovative Medicines Initiative*), partenariat public/privé entre l'industrie pharmaceutique³⁶ et la Commission et SRA (*Strategic Research Agenda*), qui visent à promouvoir une collaboration public-privé dans le domaine pharmaceutique et biotechnologique afin d'accélérer la découverte et le développement de nouveaux médicaments en Europe, SHARE, action coordonnée dont le but est l'établissement d'une *roadmap* pour l'adoption des technologies de grille dans les sciences du vivant et la santé ou STEP une action coordonnée pour le développement de l'initiative VPH (*Virtual Physiological Human*), qui ambitionne de mettre au point un environnement et des outils permettant des investigations collaboratives de la physiologie humaine, en tant que système complexe intégré

³⁴ *A Revolution In R&D, How Genomics And Genetics Are Transforming The Biopharmaceutical Industry*, The Boston Consulting Group, Inc., Novembre 2001.

³⁵ En outre, en permettant de substituer des méthodes de modélisation numérique « *in silico* » aux expérimentations animales, BioIntelligence aura un impact positif sur le respect du principe des « 3 R » promu par la Commission (*Replace, Reduce and Refine animal experimentation and testing*).

³⁶ L'industrie pharmaceutique est représentée par la fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations - EFPIA*).

unique. Les synergies entre informatique et sciences de la vie (médecine, biologie, neurosciences, etc.) ont été reconnues et promues par la Commission depuis 2001³⁷. Il convient de noter que le projet *International Physiome* a fourni la base pour le lancement de la nouvelle initiative européenne en 2005, *Virtual Physiological Human*³⁸. Des modèles ont été spécifiquement développés pour permettre à l'avenir des interventions médicales plus sûres, le développement de traitements personnalisés ou de médicaments également plus efficaces. Le programme a suscité l'intérêt de la communauté scientifique dans le cadre de projets communs, et a permis la mise en place de premiers démonstrateurs. BioIntelligence s'inscrit donc dans la même veine que *Virtual Physiological Human* en adoptant une démarche complémentaire visant à constituer une matrice numérique de la connaissance scientifique utilisable par une suite d'applications logicielles destinées aux chercheurs en biologie.

ii. Nouvelle standardisation dans le secteur bioinformatique

- (162) La structure actuelle de l'industrie bioinformatique se caractérise par une multitude de petits éditeurs indépendants qui développent et commercialisent des logiciels spécialisés. Mobilisant une compétence spécifique, ces entreprises de taille réduite n'arrivent généralement pas à se développer suffisamment pour atteindre une taille critique sur le marché.
- (163) La surabondance de ces offreurs et la duplication de leurs coûts de développement³⁹ sont à l'origine de situations financières chroniquement déficitaires. En effet, en l'absence de standards dans cette industrie, il n'y a pas de coordination entre les activités amont de R&D et d'innovation de l'ensemble de ces offreurs spécialisés, pas plus que de complémentarité à l'aval entre leurs offres de produits finals. Ce phénomène est d'ailleurs renforcé par la logique d'intégration verticale expliquée au point (136) ci-dessus, que les entreprises pharmaceutiques adoptent pour conserver l'exclusivité de l'accès aux solutions logicielles développées par les entreprises bioinformatiques les plus innovantes, qui interrompent *de facto* la diffusion qu'elles auraient pu avoir sur le marché.
- (164) Une plateforme logicielle ouverte et intégrative permettrait de coordonner les efforts de ces PME par la diffusion d'un standard commun⁴⁰. Mais du fait de leur taille réduite et de leurs moyens insuffisants, la plupart des entreprises du secteur bioinformatique ne sont en mesure de développer une telle solution intégrée et évolutive. Le programme BioIntelligence envisage justement d'offrir aux sociétés qui développent des solutions bioinformatiques un accès à une plateforme logicielle ouverte susceptible d'intégrer leurs applications propriétaires.

³⁷ <http://bioinfomed.isciii.es> , www.symbiomatics.org,

³⁸ http://ec.europa.eu/information_society/activities/health/research/fp7vph/index_en.

³⁹ Les petits éditeurs spécialisés doivent encourir des coûts importants d'intégration de leurs solutions logicielles dans l'environnement informatique *middleware* spécifique de chacun de leurs clients. Cette duplication importante des efforts pourrait être évitée s'ils étaient mieux coordonnés, par exemple sur la base d'un standard commun.

⁴⁰ En effet, avec l'émergence d'un standard BioPLM, les sociétés qui développent des solutions informatiques pour les bioindustries pourraient limiter leurs efforts de R&D et d'innovation à leur cœur de métier et éviter la duplication des coûts d'intégration.

- (165) L'émergence d'une norme BioPLM (soumise aux organisations internationales de standardisation) permettra d'ouvrir de nouveaux débouchés à l'ensemble des acteurs de la filière bioinformatique, et de pallier en partie le déficit de coordination abordé ci-dessus, qui s'avère dommageable à l'industrie. Dassault Systèmes et SoBioS vont en effet utiliser le plus possible des standards ouverts pour permettre un maximum de connectivité avec les éditeurs de logiciels bioinformatique (qui sont pour l'essentiel des PME). Les PME qui développent actuellement des solutions autonomes (dites "*stand-alone*") pour les secteurs de la biologie et de la pharmacie vont directement bénéficier de cette nouvelle plate-forme logicielle.
- (166) Dans ce contexte, l'actuel partenariat CAA (*Component Application Architecture*) développé par Dassault Systèmes dans le cadre du PLM manufacturier permet déjà aux petits éditeurs de co-développer et de commercialiser des applications complémentaires qui peuvent être intégrées à la plate-forme PLM. Cette approche sera également suivie par BioIntelligence, qui permettra à un grand nombre de "petits" acteurs de la bioinformatique de se connecter à la plate-forme BioPLM nouvellement créée.
- (167) Comme des standards ouverts seront également utilisés pour l'exportation des données, il sera en outre possible pour un éditeur de logiciels d'éditer des applications complémentaires en dehors du partenariat CAA, en utilisant une simple licence d'utilisation grand-public du logiciel. Cette ouverture va donc permettre une fertilisation croisée entre éditeurs, leur donnant l'opportunité de réaliser mutuellement des profits plus importants que ceux qu'une solution *stand-alone* leur aurait permis d'atteindre.
- (168) Enfin, d'un point de vue économique, l'interopérabilité promue par BioIntelligence (par ailleurs en ligne avec le principe d'interopérabilité qui constitue le cœur de la stratégie de la Commission en matière de politiques liées aux nouvelles technologies) semble correspondre à un problème bien connu de bien public, qui explique, dans une certaine mesure, pourquoi le premier entrant sur le marché (en l'occurrence Dassault Systèmes et SoBioS) n'est pas en mesure d'internaliser dans le prix de licence pratiqué, l'intégralité des bénéfices engendrés par sa création. En fait, BioIntelligence va seulement mettre en œuvre un "concept" : un environnement logiciel intégré spécifiquement dédié à la R&D biologique. Le concepteur de cette nouvelle approche ne sera nullement en mesure d'empêcher ses concurrents dans le domaine du PLM manufacturier de développer leurs propres produits pour qu'ils s'adaptent au même concept, et pourra encore moins s'approprier les bénéfices qu'ils tireront de cette nouvelle activité économique.
- (169) Au vu de ce qui précède, la Commission considère que le programme BioIntelligence va générer des effets bénéfiques importants dans la Communauté :
- des avantages en termes de santé publique, sous la forme de solutions logicielles intégrées permettant aux bioindustries de transformer leurs processus de R&D dans le sens d'une plus grande efficacité, par l'intégration de méthodes fondées sur la modélisation et la simulation mathématiques et sur l'exploitation de bases de données biomédicales ;
 - des avantages pour l'industrie bioinformatique, pour laquelle la définition d'une norme ouverte permettra de pallier le déficit intrinsèque de coordination que la filière connaît actuellement.

- (170) La Commission rappelle néanmoins que des effets bénéfiques ne sont susceptibles de constituer des externalités positives que dans la mesure où les bénéfices sociaux générés excèdent les bénéfices privés du programme de R&D et où les entreprises à l'origine du projet ne tirent pas de leur activité des bénéfices suffisants pour être spontanément incitées à l'initier. Or en l'espèce, les effets positifs de BioIntelligence pour la Communauté semblent largement supérieurs aux bénéfices privés que Dassault Systèmes, SoBioS et leurs partenaires ne seraient en mesure de s'approprier grâce au programme, dont le taux de rendement interne ne semble par ailleurs pas suffisant pour assurer un taux de retour suffisant à des investisseurs privés.
- (171) Au vu de l'ensemble des éléments présentés aux points a, b et c ci-dessus, la Commission considère que le programme BioIntelligence est affecté par des défaillances de marché telles que celles décrites au point 7.3.1 de l'Encadrement R&D&I et qu'en conséquence, il ne serait pas poursuivi en l'absence d'aide d'État.

3.4.2. *Moyen d'action adapté*

- (172) Les autorités françaises estiment que l'aide d'État notifiée constitue un instrument adapté pour permettre la réalisation du programme BioIntelligence et remédier aux défaillances de marché identifiées. Selon elles, aucun autre moyen d'action ne permettrait d'obtenir le même résultat sans induire un effet de distorsion de la concurrence et des échanges plus important.
- (173) En ce qui concerne la réglementation d'abord, compte tenu des incertitudes technologiques pesant sur les systèmes à développer, il ne semble pas réaliste d'y avoir recours pour imposer aux entreprises du secteur bioinformatique d'investir dans l'approche BioPLM. En raison de l'imperfection de l'information, rien n'indique *a priori* que les choix technologiques promus par les pouvoirs publics s'avèreraient plus judicieux que ceux retenus par les acteurs du marché, mieux placés pour décider de leurs projets de R&D.
- (174) Ensuite, si les laboratoires publics ont un rôle indéniable à jouer dans la mise en place d'une plateforme BioPLM, ils ne peuvent mener un tel projet seuls. Leur apport académique (développement des théories et des prototypes contribuant à l'élaboration de solutions innovantes, expérimentation et la validation des modèles et de la connaissance *in silico*) ne se comprend qu'en complément d'une composante technologique et industrielle, qui constitue un autre pilier essentiel du projet. L'approche BioPLM requiert qu'organismes de recherche et entreprises travaillent parallèlement. Un meilleur financement de la recherche publique n'apporterait finalement qu'une réponse partielle au problème posé et s'avèrerait donc moins adapté que l'aide notifiée qui tient également compte du rôle essentiel joué par la composante industrielle du projet (assurer l'introduction et la diffusion sur le marché des technologies créées).
- (175) Enfin, l'objectif des mesures fiscales de portée générale est certes d'inciter les entreprises à amplifier leurs efforts individuels de R&D, mais elles sont sans objet pour soutenir plus particulièrement les projets coopératifs. Or le développement d'une plate-forme BioPLM requiert une approche multidisciplinaire qui suppose une collaboration bidimensionnelle entre spécialistes de l'édition de logiciels et biologistes d'une part, entre entreprises industrielles et laboratoires de recherche publique d'autre part. Les mesures fiscales à portée générale n'apparaissent donc pas adaptées pour soutenir des partenariats de recherche tels que BioIntelligence.

- (176) La Commission estime elle aussi que le recours à une aide d'État apparaît être un moyen d'action adapté pour inciter Dassault Systèmes, SoBioS et leurs partenaires à réaliser le programme BioIntelligence.

3.4.3. *Effet d'incitation de l'aide*

- (177) Les aides d'État doivent avoir un effet d'incitation, c'est-à-dire déclencher chez les bénéficiaires un changement de comportement les amenant à intensifier leurs activités de R&D.

- (178) Le chapitre 6 de l'Encadrement R&D&I prévoit des conditions formelles démontrant l'effet d'incitation des aides inférieures à 7,5 millions d'euros. Le respect de la condition relative à la date de démarrage du projet est analysé au point a ci-dessous.

- (179) L'Encadrement R&D&I précise cependant que les indicateurs mentionnés en son chapitre 6 peuvent être insuffisants pour démontrer l'effet d'incitation des aides supérieures à 7,5 millions d'euros, comme au cas d'espèce. La Commission analyse donc, au point b ci-dessous, l'effet d'incitation des aides accordées à Dassault Systèmes et SoBioS, conformément aux critères additionnels prévus par le point 7.3.3 de l'Encadrement R&D&I.

a. Date de démarrage du projet

- (180) Le chapitre 6 de l'Encadrement R&D&I indique que l'aide est dépourvue d'effet d'incitation lorsque les activités de R&D ont démarré avant la demande d'aide adressée par le bénéficiaire aux autorités nationales.

- (181) Le dossier complet de demande d'aide pour le programme BioIntelligence a été adressé aux autorités françaises le 12 avril 2007. L'accord de principe d'Oséo a été adressé aux futurs bénéficiaires le 11 avril 2008. Au jour de la notification de la présente aide à la Commission, soit le 28 octobre 2008, les autorités françaises ont indiqué que les activités de R&D de Dassault Systèmes et de SoBioS n'avaient pas encore démarré dans le programme.

- (182) En conséquence, les dispositions du chapitre 6 de l'Encadrement R&D&I sont bien respectées.

b. Effet d'incitation de l'aide au niveau de Dassault Systèmes et de SoBioS

- (183) L'Encadrement R&D&I précise que les indicateurs de son chapitre 6 (augmentation du montant total affecté à la RDI, de la taille, de la portée ou du rythme du projet) peuvent être insuffisants pour démontrer l'effet d'incitation des aides supérieures à 7,5 millions d'euros.

- (184) Pour Dassault Systèmes et pour SoBioS, les autorités françaises ont soumis les renseignements supplémentaires requis en vertu du point 7.3.3 de l'Encadrement R&D&I.

i. Analyse contradictoire

⇒ *Dassault Systèmes*

- (185) Selon les autorités françaises, en l'absence d'aide, Dassault Systèmes ne s'engagerait pas dans le programme BioIntelligence mais poursuivrait un scénario dit « contrefactuel ».
- (186) Ce scénario contrefactuel est considéré comme moins risqué que le programme BioIntelligence car il s'appuie sur des technologies de modélisation et de simulation de systèmes déjà maîtrisées. Dassault Systèmes ne réaliserait en effet aucun des lots 1, 2 et 3 mais concentrerait ses efforts sur des sous-ensembles du lot 4. Plus précisément, Dassault Systèmes réaliserait seulement :
- les workpackages [...] dont les dépenses [...] n'ont pas été retenues dans l'assiette des coûts éligibles à l'aide ;
 - les workpackages [...]. Toutefois, ces travaux ne seraient initiés qu'à partir de [...] et avec une enveloppe réduite, du fait des incertitudes du marché encore émergent de la modélisation et de la simulation en biologie des systèmes.

⇒ *SoBioS*

- (187) Sans aide d'État, le consortium ne serait pas mis en place. Pour SoBioS, le scénario contrefactuel consisterait donc en un recentrage sur ses activités de Genomining, notamment grâce à un nouveau logiciel d'intégration de bases de données. SoBioS ne réaliserait aucune de ses activités de R&D liées au programme BioIntelligence.

ii. Précision du changement visé

⇒ *Dassault Systèmes*

- (188) Le programme BioIntelligence est de taille, de portée et de rythme plus importants que le projet contrefactuel.
- (189) Augmentation de la taille du projet : sur les cinq années du programme BioIntelligence, le budget de R&D de Dassault Systèmes sera de [...] M€ au total⁴¹, et donc supérieur de près de [...] M€ à celui qui prévaudrait en l'absence d'aide : à peine [...] M€ au total⁴² dans le scénario contrefactuel.
- (190) De la même façon, les effectifs de R&D de Dassault Systèmes seront en moyenne de [...] personnes sur les cinq années du programme, contre [...] personnes dans le scénario contrefactuel. Ces effectifs de R&D atteindront [...] emplois en année 10 des plans d'affaires, contre [5 à 10 fois moins d'] emplois à la même échéance dans le scénario contrefactuel.
- (191) Le Tableau 5 ci-dessous résume l'impact en termes de dépenses consacrées à la R&D par rapport au CA total et d'effectifs affectés à la R&D.

⁴¹ Cette estimation ne tient pas compte des dépenses de R&D non éligibles liées à l'industrialisation des produits du programme sur les 10 années des plans d'affaires (plus de [...] M€).

⁴² Cette estimation ne tient pas compte des dépenses de R&D non éligibles liées à l'industrialisation des produits sur la durée des plans d'affaires (environ [...] M€).

Tableau 5 : Comparaison des effectifs, dépenses et intensité de R&D de Dassault Systèmes entre le scénario BioIntelligence et le scénario contrefactuel

Dassault Systèmes ⁴³		2006	2007	2008 Début BioIntelligence	2009	2010	2011	2012 Fin BioIntelligence	2013	2014
BioIntelligence	Effectifs de R&D	3 164	3 349	[3000-4000]	[3000-4000]	[3000-4000]	[3500-4500]	[3500-4500]	[4000-5000]	[4000-5000]
	Dépenses totales de R&D (M€)	300	303	[300-400]	[350-450]	[350-450]	[400-500]	[450-550]	[500-600]	[500-600]
	Dépenses de R&D / CA (%)	25%	24%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%
Scénario contrefactuel	Effectifs de R&D	3 164	3 349	[3000-4000]	[3000-4000]	[3000-4000]	[3500-4500]	[3500-4500]	[4000-5000]	[4000-5000]
	Dépenses R&D (M€)	300	303	[300-400]	[350-450]	[350-450]	[400-500]	[450-550]	[450-550]	[500-600]
	Dépenses de R&D / CA (%)	25%	24%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%	[20-30]%

(192) Augmentation de la portée et du rythme du projet : Avec l'aide, Dassault Systèmes va réaliser les lots 0, 1, 2, 3 et 4 (en totalité), ce qu'il ne ferait pas sans. Le projet BioIntelligence intègre donc une dimension supplémentaire, en se consacrant notamment à la maquette numérique de la connaissance (fédération de la connaissance, navigation, exploitation), à la modélisation systémique (conception de modèles numériques et expression des interactions biologiques), et à la simulation systémique (simulation fonctionnelle des entités systémiques). En ce qui concerne en particulier le lot 4, certains workpackages sont conditionnés à l'attribution de l'aide ([...]), tandis que d'autres, comme les [...], vont voir leur calendrier accéléré (et leur enveloppe augmentée).

(193) Plus largement, grâce à l'aide d'État, le programme BioIntelligence peut viser un niveau d'ambition bien supérieur au projet contrefactuel : la conception et le développement d'une plateforme BioPLM qui n'existe pas encore aujourd'hui sur le marché au lieu du développement d'un simple environnement logiciel collaboratif permettant aux différentes organisations impliquées dans un projet de R&D de travailler ensemble et de gérer globalement leurs processus métiers, tout au long du pipeline R&D des industries du vivant.

⇒ **SoBioS**

(194) Le programme BioIntelligence est de taille, de portée et de rythme plus importants que le projet contrefactuel.

(195) Augmentation de la taille du projet : Sur les cinq années du programme, grâce à l'aide d'État, le budget de R&D de SoBioS associé à BioIntelligence sera de [...] au total⁴⁴

⁴³ Les informations présentées dans le tableau concernent Dassault Systèmes au niveau mondial, et reprennent donc pour les années 2006 et 2007 des informations publiées dans le rapport annuel de la société.[...]

contre [...] pour le scénario contrefactuel. Les effectifs de R&D de SoBioS mobilisés pour BioIntelligence seront par ailleurs en forte croissance sur les cinq années du programme, passant de [...] personnes la première année à [...] personnes la quatrième, alors que dans le scénario contrefactuel, les effectifs de R&D de SoBioS continueraient de fluctuer entre [...] et [...] personnes.

- (196) Augmentation de la portée et du rythme du projet : Avec le programme BioIntelligence, SoBioS va contribuer au développement de l'approche BioPLM, alors que dans le scénario contrefactuel elle n'envisagerait aucune activité de recherche dans ce domaine. Plus précisément, SoBioS ne serait pas impliquée dans les travaux portant sur les cas d'applications en oncologie (études spécifiques *in silico* de modèles et simulations systémiques dans le domaine de la cancérologie du lot 5), ni en toxicologie (études spécifiques de simulation et toxicologie prédictive du lot 6), pas plus que sur les travaux de dissémination des pratiques BioPLM du lot 8. Il convient d'ailleurs de rappeler que SoBioS est appelée à jouer un rôle-clef dans le programme, en tant qu'interface entre les concepteurs informaticiens et les utilisateurs biologistes.
- (197) Comme le Tableau 6 ci-dessous l'indique, par rapport au scénario contrefactuel, SoBioS augmentera très fortement ses effectifs et ses dépenses totales de R&D dans le cadre du programme BioIntelligence. Il en va de même pour le ratio de ses dépenses de R&D par rapport à son CA total.

Tableau 6 : Comparaison des effectifs, dépenses et intensité de R&D de SoBioS entre le scénario BioIntelligence et le scénario contrefactuel

SoBioS		2006	2007	2008 Début BioIntelligence	2009	2010	2011	2012 Fin BioIntelligence	2013	2014
BioIntelligence	Effectifs de R&D	10	5	[25-50]	[50-75]	[50-75]	[50-75]	[50-75]	[50-75]	[50-75]
	Dépenses totales de R&D (M€)	0,8	0,5	[3,0-4,0]	[6,0-7,5]	[8,0-10,0]	[9,0-11,0]	[8,0-10,0]	[9,0-11,0]	[9,0-11,0]
	Dépenses de R&D / CA (%)	160%	480%	[750-1000]%	[500-650]%	[250-350]%	[250-300]%	[50-100]%	[25-75]%	[25-75]%
Scénario contrefactuel	Effectifs de R&D	10	5	[0-25]	[0-25]	[0-25]	[0-25]	[0-25]	[0-25]	[0-25]
	Dépenses R&D (M€)	0,8	0,5	[0,0-1,0]	[0,0-1,0]	[0,0-1,0]	[0,0-1,0]	[0,0-1,0]	[0,0-1,0]	[0,0-1,0]
	Dépenses de R&D / CA (%)	160%	480%	[100-150]%	[75-125]%	[75-125]%	[50-100]%	[25-75]%	[0-50]%	[0-50]%

iii. Processus de décision des bénéficiaires et niveau de rentabilité

- (198) Au chapitre 6 de l'Encadrement R&D&I, il est mentionné que l'effet d'incitation sera analysé sur base de plusieurs indicateurs : précision du changement visé, analyse

⁴⁴ Cette estimation ne tient pas compte des près de [...] M€ de dépenses de R&D non éligibles liées à l'industrialisation des produits du programme sur les 10 années des plans d'affaires.

contradictoire, niveau de rentabilité, montant des investissements et calendrier des flux de trésorerie, niveau de risque. Concernant le niveau de rentabilité, différents indicateurs sont identifiés, notamment la valeur actuelle nette ("VAN") du projet, et le taux de rendement interne ("TRI"). Il est également précisé que "*peuvent servir d'éléments d'appréciation des états financiers et des plans d'entreprise concernant des informations sur les prévisions de demande, des prévisions de coûts, des prévisions financières, des documents présentés à un comité d'investissement développant divers scénarios d'investissement ou des documents fournis aux marchés financiers*".

- (199) Pour Dassault Systèmes comme pour SoBioS, les autorités françaises ont fourni les critères standard de décision d'investissement (VAN, TRI, délai de récupération du capital, exposition financière maximale) à la Commission, calculés sur une période de 10 ans (2008-2017) dans le scénario médian des plans d'affaires, pour chacun des trois scénarios suivants : (i) BioIntelligence (avec l'aide prévue), (ii) Programme sans aide⁴⁵ et (iii) les scénarios contrefactuels respectifs (décrits aux points (186) et (187) ci-dessus).

⇒ *Dassault Systèmes*

- (200) Pour ses investissements dans de nouveaux projets, l'entreprise retient un taux d'actualisation déterminé en ajoutant au coût moyen pondéré du capital de Dassault Systèmes (soit [...] %) [...] points de prime de risque pour chaque occurrence de l'un des événements suivants : i) "Nouveau [...]", ii) "Nouveau [...]" et iii) "Nouvelle [...]".
- (201) En ce qui concerne le scénario contrefactuel, Dassault Systèmes ne prendrait pas de risque [...]. Il convient donc d'ajouter deux fois [...] points de prime de risque au coût moyen pondéré du capital : le taux d'actualisation retenu pour le plan d'affaires du scénario contrefactuel est donc de [...]% ([...]).
- (202) Dans le cas des scénarios BioIntelligence avec et sans aide, s'ajoute aux risques [...], le risque associé à [...]. Il convient donc d'ajouter encore [...] points de prime : le taux d'actualisation retenu pour les plans d'affaires des scénarios BioIntelligence avec et sans aide est de [...]% ([...]).

⁴⁵ Il s'agit d'un scénario fictif construit pour les besoins de la démonstration, dans lequel Dassault Systèmes réaliserait la totalité des activités de RDI du programme BioIntelligence, sans toutefois bénéficier de l'aide.

Tableau 7 : Critères standards de décision d'investissements pour les trois scenarii permettant d'évaluer la nécessité de l'aide à Dassault Systèmes

Dassault Systèmes	Projet contrefactuel	BioIntelligence avec aide	Programme sans aide
VAN (M€)	2	6	-1
TRI	31%	22%	19%
Délai de récupération du capital *	7 ans	10 ans	10 ans
Exposition financière maximale (M€) *	-4	-52	-66

* Le délai de récupération du capital et l'exposition financière maximale sont calculés sur la base des flux de trésorerie non actualisés

(203) Comme indiqué dans le Tableau 7 ci-dessus, il convient de noter que, sans aide, Dassault Systèmes ne pourrait mener les activités de recherche de BioIntelligence sans que la VAN du programme ne soit négative. La VAN du projet BioIntelligence (avec aide) est quant à elle positive, de même que celle du projet contrefactuel. L'aide joue peu sur la rentabilité financière du programme BioIntelligence, dans la mesure où l'avance est plus que remboursée en valeur actualisée dans le scénario nominal du plan d'affaires de BioIntelligence. Selon les autorités françaises, l'intérêt de Dassault Systèmes à se voir attribuer une aide d'État est davantage lié aux avances de trésorerie et au partage des risques avec la puissance publique qu'à une simple question de rentabilité financière.

(204) En outre, l'exposition financière de Dassault Systèmes est beaucoup plus importante dans le scénario BioIntelligence que dans le scénario contrefactuel (exposition maximale supplémentaire de 62 millions d'euros dans le cas de BioIntelligence "sans aide" et de 48 millions d'euros "avec aide").

(205) En conséquence, Dassault Systèmes préférerait mener le scénario contrefactuel en l'absence d'aide d'État. C'est elle seule qui lui permet d'entreprendre le programme BioIntelligence.

⇒ **SoBioS**

(206) L'entreprise a retenu un taux d'actualisation de 20% pour ses plans d'affaires. Ce chiffre semble cohérent et raisonnable au regard du coût moyen pondéré du capital des entreprises du secteur (estimé à plus de 18% comme indiqué au point (153) ci-dessus), de la qualité de jeune entreprise innovante de SoBioS et des risques technologiques importants attachés au programme.

Tableau 8 : Critères standards de décision d'investissements pour les trois scénarii permettant d'évaluer la nécessité de l'aide à SoBioS

SoBioS	Projet contrefactuel	BioIntelligence avec aide	Programme sans aide
VAN (M€)	1,1	2,4	-1,2
TRI	83%	23%	19%
Délai de récupération du capital *	4 ans	10 ans	10 ans
Exposition financière maximale (M€) *	-0,1	-19	-27

* Le délai de récupération du capital et l'exposition financière maximale sont calculés sur la base des flux de trésorerie non actualisés

- (207) Le Tableau 8 ci-dessus indique que la VAN du programme sans aide est négative pour SoBioS, alors qu'elle est légèrement positive dans le scénario contrefactuel (1,1 M€), et encore supérieure dans le scénario BioIntelligence avec aide (2,4 M€). Cependant, l'aide d'État n'a qu'un impact modeste sur la rentabilité du programme, l'avance remboursable, qui constitue l'essentiel de l'aide reçue par SoBioS, étant plus que remboursée en valeur actualisée dans le scénario nominal du plan d'affaires. Avec ou sans aide, la somme des flux de trésorerie de BioIntelligence, ne devient positive pour SoBioS qu'en année 10.
- (208) SoBioS attacherait une plus grande importance à l'avance de trésorerie, à l'effet levier du financement et au partage des risques avec la puissance publique qu'au simple impact de l'aide sur la VAN du projet. Compte tenu de ses fonds propres insuffisants et de ses perspectives de chiffres d'affaires limitées dans les cinq prochaines années, la question du financement apparaîtrait en effet critique pour SoBioS (comme d'ailleurs pour toute jeune entreprise spécialisée dans les technologies de pointe). SoBioS ne serait en tout état de cause pas en mesure de faire face à une exposition financière de 27 M€.
- (209) Ce n'est en effet que parce que [...], qu'il est envisageable, dans le scénario BioIntelligence (avec aide) de supporter une exposition financière de 19M€, le plan de financement de SoBioS prévoyant par ailleurs [...].
- (210) En définitive, le support des pouvoirs publics permet l'entrée de SoBioS dans un partenariat aussi ambitieux que BioIntelligence, en lui donnant les moyens financiers de son développement et en réduisant son exposition financière maximale.

iv. Analyse financière, montant des investissements et flux de trésorerie

⇒ **Dassault Systèmes**

- (211) L'entreprise réalisera un investissement de départ important dans le cadre de BioIntelligence, pour un montant total de [...] M€ répartis sur cinq années au titre des seules dépenses de R&D éligibles (auxquels il faudra ajouter notamment quelques [...] M€ liés à l'industrialisation des produits).

- (212) La durée du plan d'affaires est par ailleurs très longue par rapport à la pratique de l'entreprise : en cas de succès, les premières ventes n'interviendraient qu'à l'issue de la phase de R&D, soit au bout de cinq années dans le scénario nominal. Compte tenu des investissements initiaux, le projet n'atteindrait la rentabilité qu'après [...] ans, les *cash-flows* annuels ne devenant positifs qu'après la septième année du programme. A titre de comparaison, il convient de noter qu'actuellement chaque version des produits développés par Dassault Systèmes a une durée de vie comprise entre 6 et 7 années, les phases de développement s'étalant sur une durée de 6 à 12 mois permettant de générer des revenus assez rapidement. En ce qui concerne les projets plus risqués et de plus longue échéance, il convient de noter que Dassault Systèmes n'en a mené qu'un nombre restreint jusqu'à maintenant, généralement en les confiant à des étudiants en thèse⁴⁶ (pour une durée de trois ans), éventuellement en collaboration avec un pôle de compétitivité⁴⁷ (partenariat d'environ 18 mois). Ceci étant, une telle expérience n'est pas vraiment pertinente au cas d'espèce, dans la mesure où ces projets sont d'un coût réduit⁴⁸, portent sur des améliorations de produits existants et visent des avancées technologiques mineures.
- (213) Le calendrier (5 ans) et le budget ([...] M€) retenus pour le programme BioIntelligence sont donc sans commune mesure avec les projets de R&D menés jusqu'ici par Dassault Systèmes. Ils semblent par ailleurs tout aussi exceptionnels au regard des standards du secteur informatique.

⇒ *SoBioS*

- (214) L'investissement de départ de SoBioS dans le programme BioIntelligence est également très élevé pour une *start-up* technologique : [...] M€ au total, auxquels s'ajoutent [...] M€ de dépenses de R&D non éligibles.
- (215) En outre, le programme de R&D est d'une longueur exceptionnelle. Dans le scénario nominal du plan d'affaires, les premières ventes significatives ne devraient être réalisées qu'à l'issue de la phase de R&D, c'est-à-dire au bout de cinq ans. SoBioS devra attendre la 7^{ème} année pour que les flux financiers (*cash flows*) ne deviennent positifs et la 10^{ème} pour que la somme des flux de trésorerie ne devienne positive.
- (216) Ces valeurs sont sans commune mesure avec l'activité de R&D récurrente de SoBioS (certes limitée du fait de sa création récente), qui consacre des budgets de R&D bien inférieurs (moins de [...] par an) à des projets susceptibles de générer un chiffre d'affaires très rapidement (plus de [...] de CA après [...] ans).

v. Niveau de risque

- (217) De façon générale, plus la technicité d'un projet de R&D est grande et plus le nombre d'intervenants impliqués est important, plus la probabilité d'échec augmente. En l'espèce, compte tenu de l'ambition scientifique, du nombre de partenaires et de la durée du programme, les risques attachés à BioIntelligence sont importants.

⁴⁶ Des thèses sur les thématiques suivantes ont par exemple été entreprises : “[...]” et “[...]”.

⁴⁷ Un projet intitulé “DIGITAL production” a par exemple été mené dans le cadre du pôle de compétitivité System@tic.

⁴⁸ Un salaire minimum est garanti à l'étudiant en thèse. En 2009, ce salaire minimum s'établissait à 23.484 € bruts.

- (218) Dans la mesure où Dassault Systèmes et SoBioS seront soumis aux mêmes risques, il est possible d'identifier des risques technologiques, partenariaux, réglementaires, commerciaux et financiers pour les deux entreprises, risques qui présentent un profil bien plus défavorable que ceux présentés par leurs scénarios contrefactuels respectifs.
- (219) Les *risques technologiques* sont liés à la rupture technologique que nécessite l'intégration de méthodes PLM dans les processus de recherche biomédicale. Le domaine d'expertise actuel de Dassault Systèmes n'est pas centré sur les activités liées au savoir biologique. Le programme BioIntelligence présente donc un niveau de risque technologique beaucoup plus élevé que le scénario contrefactuel, dans lequel Dassault Système ne s'éloignerait pas de son cœur de métier, se contenant d'étendre les modules coopératifs, technologie qu'il maîtrise déjà, aux nouveaux débouchés que constituent les industries du vivant. Dassault Systèmes n'entreprendrait dès lors pas tout un ensemble de travaux de R&D à haut risque technologique comme le développement d'une maquette numérique de la connaissance biologique ou la mise en place d'outils de modélisation et de simulation systémiques, qui représentent de véritables défis technologiques, compte tenu de l'état de l'art actuel. En ce qui concerne plus spécifiquement SoBioS, il convient également de noter que les activités qu'elle mènera dans BioIntelligence sont largement plus risquées que celles qu'elle réaliserait dans le scénario contrefactuel, qui ne consisteraient qu'en un prolongement de l'activité de Genomining, sans rupture technologique.
- (220) Les *risques de partenariat* résultent de l'approche multidisciplinaire nécessaire au projet, qui requiert une coordination entre un grand nombre d'intervenants spécialisés dans des domaines de compétence différents, et ce d'autant plus que la durée du programme est exceptionnellement longue: il ne peut être exclu *ex-ante* que des divergences puissent apparaître entre les partenaires au cours du programme sur des points nouveaux et imprévisibles au moment de la mise en place du *consortium*.
- (221) Les *risques réglementaires* sont liés notamment à l'acceptation future par les autorités de tutelle du secteur pharmaceutique de systèmes expérimentaux *in silico*, pionniers en la matière, en complément des approches *in vitro* et *in vivo* plus classiques.
- (222) Les *risques commerciaux* sont également importants, et tiennent notamment aux incertitudes pesant sur le rythme d'adoption du *BioPLM* par les laboratoires pharmaceutiques, compte tenu de l'approche conservatrice adoptée jusqu'ici par le milieu de la recherche biomédicale face à la complexité de pratiques radicalement nouvelles et de ses possibles réticences quant au bilan coût/avantages de l'approche *in silico*.
- (223) Les *risques financiers* résultent, quant à eux, des incertitudes pesant sur les hypothèses retenues pour réaliser les prévisions. Il convient en effet de noter qu'à l'heure actuelle, les applications industrielles et commerciales du projet renvoient à des modèles d'affaires non établis. Il apparaît en effet difficile d'appréhender correctement aujourd'hui les retombées du projet en termes de potentiel commercial, compte tenu notamment du fait qu'il s'agit pour l'heure d'un marché émergent, parvenu à un stade embryonnaire de son développement.
- (224) Au-delà de cette typologie, il convient de reconnaître que les spécificités du programme BioIntelligence lui font courir un *risque systémique*. En effet, sur les plans technologique, industriel et commercial, le succès du BioPLM n'est guère susceptible de connaître de demi-mesure : l'échec d'un seul des quatre lots de développement de

la plateforme BioPLM (lots 1 à 4) conduirait à l'échec de la plateforme dans sa globalité⁴⁹. Par ailleurs, en cas d'échec le programme BioIntelligence n'aurait aucune valeur résiduelle, dans la mesure où des solutions partielles éventuellement obtenues à l'issue du programme seraient trop coûteuses et sophistiquées pour être utilisées dans un autre environnement commercial que le BioPLM

- (225) L'analyse de risque confirme ainsi que, en l'absence d'un soutien public, les scénarios contrefactuels auraient été retenus par Dassault Systèmes et SoBioS, au détriment du programme BioIntelligence.

vi. Évaluation continue

- (226) Au titre du dernier alinéa du point 7.3.3 de l'Encadrement R&D&I, la Commission considère comme positif au regard de l'effet d'incitation qu'une évaluation continue de l'avancement du programme soit prévue.
- (227) Au cas d'espèce, Oséo réalisera une évaluation opérationnelle du programme BioIntelligence. Figurent dans la convention d'aide des étapes-clés pour chaque lot, ainsi que des jalons décisionnels, qui permettront de suivre l'avancement du projet, et, le cas échéant, de réorienter ou arrêter le programme, tout comme de revenir sur l'attribution de tout ou partie de l'aide.
- (228) Les jalons décisionnels seront évalués à chaque fin d'exercice du programme BioIntelligence (les cinq exercices correspondant à chacune des cinq années du programme). Une attention particulière sera portée sur le fait que Dassault Systèmes démontre, pendant la durée du programme de R&D, que la plateforme BioPLM sera ouverte et présentera de l'intérêt pour des éditeurs de logiciels non-partenaires de BioIntelligence.

vii. Conclusion sur l'effet d'incitation pour les bénéficiaires

- (229) Au regard de ce qui précède, et notamment des éléments relatifs aux niveaux de rentabilité et aux indicateurs financiers présentés aux points iii et iv ci-dessus, la Commission est en mesure de conclure que Dassault Systèmes et SoBioS n'entreprendraient pas les activités de recherche menées dans le cadre du programme BioIntelligence si l'aide d'État en objet ne leur était pas octroyée.

3.4.4. Proportionnalité de l'aide

- (230) L'analyse de la proportionnalité des aides d'État à la R&D est réalisée tout d'abord au moyen des conditions formelles prévues par la section 5.1 de l'Encadrement R&D&I.

⁴⁹ Par exemple, un succès sur le lot 1 conduirait bien à la mise au point d'une maquette numérique de la connaissance biologique. Mais si ce succès est associé à un échec des lots 2 ou 3, alors cette maquette numérique de la connaissance ne pourrait pas être utilisée dans son objectif ultime de modélisation et de simulation. Les applications en oncologie et en toxicologie (lots 5 et 6) ne pourraient pas non plus être développées puisqu'elles reposent sur les modeleurs et les solveurs développés dans les lots 2 et 3. A l'opposé, un succès des seuls lots 2 et 3 permettraient de mettre au point des outils de modélisation et de simulation en biologie systémique. Mais en cas d'échec du lot 1, ils ne pourraient pas alimenter de maquette numérique de la connaissance biologique : il ne serait dès lors pas possible de confronter les modèles à des expériences réelles. Enfin, un échec du lot 4 conduirait à l'absence des outils de gestion du cycle de vie des connaissances, des modèles, et des simulations qui sont au cœur de l'approche BioPLM.

Le respect de ces conditions est analysé au point a ci-dessous, en ce qui concerne les catégories de recherche et les coûts éligibles, au point b ci-dessous, en ce qui concerne les intensités d'aide et au point c ci-dessous, en ce qui concerne les avances remboursables.

- (231) L'Encadrement R&D&I précise qu'indépendamment des critères visés au chapitre 5, des informations complémentaires sont nécessaires pour démontrer la proportionnalité des aides supérieures à 7,5 millions d'euros. En conformité avec le point 7.3.4 de l'Encadrement R&D&I, la Commission analyse donc au point e ci-dessous dans quelle mesure les aides accordées à Dassault Systèmes et SoBioS sont limitées au minimum nécessaire. Enfin, le respect des règles de cumul précisées au chapitre 8 de l'Encadrement R&D&I est vérifié au point d ci-dessous.

a. Catégories de recherche et coûts éligibles

- (232) Conformément au point 5.1.1 de l'Encadrement R&D&I, la Commission s'est référée à sa propre pratique pour vérifier la répartition des activités de R&D entre les catégories de recherche industrielle (RI) et de développement expérimental (DE).

Les autorités françaises ont indiqué s'être référées à la méthodologie décrite dans le Manuel de Frascati, et notamment à son chapitre « 2.4. Détermination des éléments de R-D dans le développement de logiciels, dans les sciences sociales et humaines ainsi que dans les activités et secteurs des services », le programme comportant une forte composante logicielle. Cette démarche est en ligne avec le point 5.1.1 de l'Encadrement R&D&I.

- (233) En l'espèce, il convient de relever que les activités menées relèvent bien de la R&D : leur achèvement nécessite un progrès scientifique et/ou technologique et elles ont pour objet de dissiper une incertitude scientifique et/ou technologique de façon systématique.

- (234) Parmi ces activités de R&D, le partage RI/DE a été réalisé comme suit :

- RI : activités de description des cas d'utilisation, d'écriture des spécifications fonctionnelles, de rédaction des spécifications détaillées et de réalisation de preuves de concept, logiciels ou modèles bioinformatiques, dans l'optique de levée des verrous algorithmiques et/ou scientifiques ;
- DE : activités de développement (codage des logiciels et écriture des modèles) conduisant à des versions Beta des produits à différents niveaux de maturité : Beta 1 pour un prototype ayant un nombre de fonctionnalités réduites par rapport au produit final, Beta 2 pour un prototype regroupant l'ensemble des fonctionnalités du produit final, mais pour un scénario de recettes donné, limité par rapport à la totalité des scénarii envisagés.

- (235) Les activités de management ont quant à elles été réparties au prorata des dépenses RI/DE du programme. Les travaux d'industrialisation ont pour leur part été exclus du champ de la R&D.

- (236) En ce qui concerne plus particulièrement les activités de DE, il est précisé au point 2.2 g) de l'Encadrement R&D&I que « la création de prototypes et de projets pilotes commercialement exploitables [en] relève également [...] lorsque le prototype est

nécessairement le produit fini commercial et lorsqu'il est trop onéreux à produire pour être utilisé uniquement à des fins de démonstration et de validation. En cas d'usage commercial ultérieur de projets de démonstration ou de projets pilotes, toute recette provenant d'un tel usage doit être déduite des coûts admissibles. » En l'espèce, dans le cadre du programme BioIntelligence, Dassault Systèmes et SoBioS sont appelés à mettre au point des démonstrateurs (ou preuves de concepts, « *Proofs of Concept* », PoC) lors des phases de RI, et des projets pilotes, dénommés Beta1 et Beta2⁵⁰, lors des phases de DE. Cependant, ces projets pilotes ne seront pas commercialisés⁵¹ mais simplement mis à la disposition des différents partenaires pendant la durée et pour les besoins du programme de R&D afin que ces derniers puissent en tester la qualité.

- (237) En définitive, l'examen de la description détaillée des travaux réalisés dans chacun des lots du programme permet à la Commission de conclure que la répartition proposée par les autorités françaises correspond bien aux définitions données aux points 2.2 f) et g) de l'Encadrement R&D&I.
- (238) Enfin, comme indiqué au Tableau 2 du point (80) ci-dessus, la Commission a vérifié que les coûts éligibles proposés par les autorités françaises sont bien conformes aux coûts identifiés par le point 5.1.4 de l'Encadrement R&D&I :
- les dépenses de personnel correspondent aux chercheurs, techniciens et autres personnels d'appui dans la mesure où ils sont employés pour le programme de recherche BioIntelligence ;
 - le coût des instruments et du matériel est retenu dans la mesure où et aussi longtemps qu'il est utilisé pour le programme de recherche BioIntelligence ;
 - la sous-traitance couvre les coûts de la recherche contractuelle, coûts des services de consultants et des services équivalents utilisés exclusivement pour le programme de recherche BioIntelligence ;
 - les frais généraux se limitent aux frais généraux additionnels supportés directement du fait du programme de recherche BioIntelligence ;
 - les autres frais d'exploitation sont retenus dans la mesure où ils sont supportés uniquement du fait de l'activité de recherche BioIntelligence.

b. Intensité des aides en faveur des projets de R&D

- (239) Comme indiqué au point (84) ci-dessus, pour les travaux de RI, l'intensité de l'aide sera de 50% pour le Lot 0, 40% pour le Lot 1 et 33% pour les Lots 2 et 4 réalisés par Dassault Systèmes et de 40% pour les activités réalisées par SoBioS.
- (240) Ces taux sont inférieurs (ou égaux) à l'intensité de base de 50% prévue pour ce type d'activités au point 5.1.2 de l'Encadrement R&D&I.

⁵⁰ Les projets pilotes Beta2 auront des périmètres fonctionnels élargis par rapport aux Beta1. Ils permettront de mesurer la capacité des pilotes à répondre à des scénarii de recettes définis par l'ensemble des partenaires. Des tests globaux portant sur l'utilisation complète de la future plateforme BioPLM seront opérés au niveau Beta2.

⁵¹ Des actions d'industrialisation seront nécessaires pour aboutir à des produits commerciaux à partir des pilotes Beta. Ces phases de développement industriel ne sont prises en compte dans le projet BioIntelligence, et les dépenses considérées comme non-éligibles à l'aide publique.

c. Avances remboursables

- (241) Pour financer les activités de développement expérimental menées dans le cadre de BioIntelligence, la France envisage d'accorder des avances récupérables à Dassault Systèmes et à SoBioS.
- (242) En ce qui concerne les conditions de remboursement de ces avances, la Commission doit, conformément au point 5.1.5 de l'Encadrement R&D&I vérifier qu'elles ont été établies sur la base d'une hypothèse prudente et raisonnable.
- (243) Au cas d'espèce, le marché visé par le programme BioIntelligence est celui de la bioinformatique. Le produit qu'il envisage de créer, une suite d'applications logicielles intégrées à une plateforme BioPLM destinées spécifiquement aux industries pharmaceutique, cosmétique et phytosanitaire, n'existe pas encore.
- (244) Les hypothèses sur lesquelles se fondent les conditions de remboursement reposent donc sur des analyses prospectives :
- celle publiée en juin 2007 par la société Datamonitor, qui estime la demande de telles solutions "PLM" à près de \$ 580 millions en 2008 pour la seule industrie pharmaceutique ;
 - les études complémentaires conduites par Dassault Systèmes, qui analysent, pour l'une d'entre elles, l'offre des éditeurs de logiciels bioinformatiques par type d'applicatifs (navigation sur données, gestion de la connaissance, processus collaboratifs, modélisation et simulation, etc.) et pour l'autre, la demande potentielle de ces différents applicatifs en fonction du nombre de clients cibles dans trois les industries (pharmaceutique, cosmétique et phytosanitaire), et qui font ressortir une dépense BioPLM de \$ 807 millions en 2008 pour les trois industries ciblées (dont \$ 592 millions pour l'industrie pharmaceutique), auxquels s'ajoutent environ \$ 500 millions de revenus liés aux activités de services associés.
- (245) Il convient de relever d'une part que l'écart entre les deux approches est peu significatif, et que d'autre part, les valeurs obtenues pour l'industrie pharmaceutique sont quasi identiques dans les deux études.
- (246) En ce qui concerne la taille du marché visé, les analyses qui sous-tendent les conditions de remboursement des avances remboursables reposent donc sur des prévisions prudentes et raisonnables.
- (247) Pour Dassault Systèmes comme pour SoBioS, la durée des retours financiers a été fixée à [...] années fiscales à compter de l'année de dépassement d'un seuil de [...] de CA réalisés, durée qui correspond au cycle de vie d'une version majeure d'une plateforme PLM (et qui devrait donc raisonnablement correspondre au cycle de vie de la plateforme BioPLM).
- (248) Le niveau du seuil a été fixé à [...], en fonction de la taille de marché et de la vitesse de pénétration de ce marché, de façon à déclencher les remboursements après le décollage effectif des ventes.
- (249) Les prévisions de ventes du scénario médian ont été guidées par des objectifs de part de marché, communiqués par chaque partenaire et jugés prudents et raisonnables par

les autorités françaises. Elles s'établissent comme indiqué dans le Tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Prédiction de la taille et des parts de marché

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Taille du marché (en M\$)	[1200-1500]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]
Pdm Dassault Systèmes	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[5-10]%	[5-10]%	[5-10]%	[5-10]%
Pdm SoBioS	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%
Pdm Total partenaires	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[0-5]%	[5-10]%	[5-10]%	[5-10]%	[5-10]%

- (250) Pour Dassault Systèmes, les retours financiers seront indexés sur le CA résultant de la vente de modules logiciels de maquette numérique, de modélisation ou de simulation appliqués au domaine du vivant, hors applications strictement limitées aux CBP (*Collaborative Business Processes*⁵²). L'assiette de calcul inclura les revenus de licences, des contrats de maintenance et de services. Les remboursements interviendront à compter de l'année où le CA annuel cumulé réalisé à partir des ventes dépasse le seuil de [...] d'euros. La durée des retours financiers s'étendra sur [...] années fiscales à compter de l'année de dépassement du seuil. Le taux de retour est fixé à [...] % du CA de chacune des [...] années précédemment définies.
- (251) Pour SoBioS, les retours financiers seront indexés sur le CA total de la société, qui inclura les revenus de licences, des contrats de maintenance et de services. Les remboursements interviendront à compter de l'année où le CA annuel cumulé dépasse le seuil de [...] d'euros. La durée des retours financiers s'étendra également sur [...] années fiscales à compter de l'année de dépassement du seuil de [...] d'euros. Le taux de retour est fixé à [...] % du CA de chacune des [...] années précédemment définies.
- (252) Pour les deux entreprises, en actualisant les données financières au taux communautaire de référence en vigueur à la décision d'attribution de l'aide (soit de 5,19 % pour la France), il apparaît qu'en cas d'issue favorable (c'est-à-dire dans le scénario médian des plans d'affaires) les remboursements actualisés seront supérieurs aux avances actualisées, et que dans les autres cas, ils sont proportionnels au degré de réussite du programme. En d'autres termes, en cas de réussite allant au-delà de l'issue favorable, la France obtiendra des versements qui iront au-delà du simple remboursement du montant de l'avance, alors qu'en cas de succès partiel, le

⁵² Les travaux liés au [...] n'ont pas été retenus comme éligibles à l'aide.

remboursement sera proportionnel au degré de réussite du projet, et en cas d'échec, l'avance ne sera pas nécessairement remboursée intégralement.

- (253) Il ressort de ce qui précède qu'en ce qui concerne les avances remboursables, la mesure notifiée est en ligne avec les dispositions du point 5.1.5 de l'Encadrement R&D&I.

d. Cumul

- (254) Les autorités françaises ont indiqué que l'aide versée pour soutenir le programme BioIntelligence pourrait être cumulée avec des aides reçues par d'autres autorités locales, régionales, nationales ou communautaire pour couvrir les mêmes coûts éligibles. Le cas échéant, les bénéficiaires de l'aide seront dans l'obligation de déclarer les aides publiques reçues à ce titre avant l'octroi et avant le versement du solde de l'aide. Une retenue ou une demande de remboursement seront opérées en cas de non respect des règles de cumul.
- (255) La Commission est donc en mesure de conclure que les règles de cumul définies au chapitre 8 de l'Encadrement R&D&I sont bien respectées.

e. Aide limitée au minimum

- (256) Dans le cadre de l'examen approfondi de l'aide attribuée à Dassault Systèmes et à SoBioS, les autorités françaises ont présenté des informations complémentaires garantissant que l'aide est limitée au minimum nécessaire, tel que requis par le point 7.3.4 de l'Encadrement R&D&I.
- (257) En premier lieu, il convient de rappeler que le coût total du programme BioIntelligence s'élève à [...] M€, dont [...] M€ à la charge de Dassault Systèmes et [...] M€ à la charge de SoBioS. Les coûts éligibles à l'aide s'élèvent à 118,2 M€, dont 46,6 M€ pour Dassault Systèmes et 32,1 M€ pour SoBioS. Le périmètre des coûts éligibles correspond donc à une réduction de [...] % par rapport à la totalité des coûts des activités de R&D de Dassault Systèmes, et à une réduction de [...] % par rapport à la totalité des coûts des activités de R&D de SoBioS.
- (258) En deuxième lieu, il convient de relever que l'aide ne génère d'effet d'aubaine ni pour Dassault Systèmes, ni pour SoBioS. En effet, BioIntelligence implique par rapport au scénario contrefactuel des dépenses de R&D supplémentaires d'une valeur actualisée de [...] M€ pour Dassault Systèmes et de [...] M€ pour SoBioS. Dans le scénario de succès raisonnable, l'aide nette des remboursements d'avances a une valeur actualisée de 7,1 M€ pour Dassault Systèmes et 4,8 M€ pour SoBioS. Dassault Systèmes apporte par conséquent une contribution financière supplémentaire de [...] M€ et SoBioS une contribution financière supplémentaire de [...] M€.
- (259) Finalement, comme indiqué au point 3.4.3.b.iii ci-dessus, le niveau d'aide retenu semble strictement suffisant pour que Dassault Systèmes et SoBioS préfèrent mener le programme BioIntelligence plutôt que leurs scénarios contrefactuels respectifs. Les VAN deviennent positives (+6 millions d'euros pour Dassault Systèmes et +2,4 millions d'euros pour SoBioS) dans le scénario BioIntelligence "avec aide", alors qu'elles sont clairement négatives dans le scénario BioIntelligence "sans aide" (respectivement -1 et -1,2 million d'euros), sans pour autant compenser les autres désavantages du programme par rapport aux projets contrefactuels (TRI, délai de

récupération du capital, exposition financière maximale). En ce qui concerne Dassault Systèmes plus particulièrement, le montant de l'aide permet en outre de mener BioIntelligence tout en respectant la contrainte des 27% de marge opérationnelle.

(260) Compte tenu de ce qui précède, la Commission considère que l'aide versée à Dassault Systèmes et à SoBioS est limitée au minimum nécessaire.

f. Conclusion sur la proportionnalité de l'aide

(261) En conclusion, pour l'ensemble des raisons évoquées ci-avant, la Commission estime que l'aide accordée à Dassault Systèmes et à SoBioS est proportionnée.

3.5. Distorsion de la concurrence et des échanges

(262) Le point 7.1 de l'Encadrement R&D&I précise que l'examen approfondi des aides d'un montant élevé a pour objet de garantir qu'elles ne faussent pas la concurrence dans une mesure contraire à l'intérêt commun, mais qu'elles contribuent bien à ce dernier. L'Encadrement R&D&I ne prévoit pas d'analyse de l'impact sur la concurrence et les échanges des aides à la R&D dont le montant est inférieur à 7,5 millions d'euros et qui sont conformes aux critères de compatibilité des chapitres 5, 6 et 8. A ce titre, la Commission n'est donc tenue d'identifier les potentielles distorsions de la concurrence et des échanges que sur les marchés affectés par les aides attribuées à Dassault Systèmes et à SoBioS.

3.5.1. Identification des marchés pertinents

(263) S'il s'avère que le programme BioIntelligence est un succès technologique et commercial, Dassault Systèmes et à SoBioS auront l'opportunité de commercialiser des applications logicielles compatibles avec l'approche BioPLM (et des services associés).

(264) A titre liminaire, il convient cependant de rappeler qu'à l'heure actuelle, une telle approche BioPLM n'existe pas encore : inspirée par les méthodes PLM déjà disponibles pour l'industrie manufacturière, elle ne permettra de fournir de nouveaux outils de recherche biomédicale susceptibles d'accélérer les phases de découverte et de développement de nouvelles molécules qu'en cas de succès et qu'à l'horizon de cinq ans.

(265) La définition des marchés présentée ci-après participe donc d'une analyse prospective, tant en ce qui concerne la délimitation des marchés de produits et services (i) qu'en termes de dimension géographique pertinente pour l'analyse de l'espèce (ii).

i. Marché de produits et services

(266) L'objectif de BioIntelligence est de concevoir et de développer des solutions de rationalisation des procédés de R&D dans les sciences de la vie, qui permettent aux bioindustries d'avoir accès à de nouveaux outils informatiques : pas seulement à la gestion de projets collaboratifs, mais également à l'utilisation massive de modélisation et de simulation lors des phases de recherche (expériences dites *in silico*).

(267) Si l'approche BioPLM n'existe pas encore pour l'heure, il reste qu'elle s'inspire des méthodes développées dans le cadre du PLM manufacturier. Il apparaît donc utile, d'analyser dans un premier temps s'il convient de séparer les produits compatibles avec

la future approche BioPLM de ceux développés dans le cadre traditionnel du PLM manufacturier.

⇒ *Approches BioPLM et PLM traditionnelle*

- (268) Le BioPLM ne peut pas résulter d'une simple transposition aux sciences de la vie de l'approche PLM traditionnelle utilisée dans les industries manufacturières. En réalité, le développement du BioPLM nécessitera de réinventer en profondeur l'approche PLM telle qu'elle existe actuellement, car cette dernière ne serait absolument pas en mesure de remplir les objectifs assignés par les bioindustries appelées à l'utiliser. Plusieurs raisons de nature technologique doivent en effet être prises en compte.
- (269) Fondations théoriques différentes : alors que le PLM traditionnel permet d'accompagner les entreprises industrielles dans leur développement, en leur offrant la possibilité de créer de nouveaux concepts ou de nouvelles technologies grâce à un modèle virtuel du produit (VPM), le BioPLM envisage d'aider les chercheurs en biologie à découvrir des connaissances. Ces deux approches partagent une volonté commune d'aider l'innovation, mais leurs sujets d'étude sont radicalement différents : le PLM couvre ce que les ingénieurs conçoivent, alors que le BioPLM se concentre sur ce que les chercheurs découvrent dans la nature en réalisant des expériences biologiques.
- (270) Des matrices numériques de la connaissance différentes : en ce qui concerne les sciences de la vie, il convient de relever qu'il n'existe pas de modèles virtuels biologiques à l'heure actuelle, contrairement aux produits manufacturés (même les plus complexes) qui peuvent être résumés sous formes de plans en 3D. Par ailleurs, les données exploitées dans les sciences de la vie ne constituent pas un corpus homogène : elles sont hétérogènes, incomplètes et bruitées. Ce n'est pas le cas pour les constructions humaines, les techniques d'ingénierie participant d'une certaine homogénéisation des données. Aussi, pour fédérer et exploiter au mieux les données biologiques est-il nécessaire d'analyser les liens sémantiques qui existent entre elles (appelées "ontologies"). Ce travail représente un champ entièrement nouveau que les techniques de PLM traditionnel ne couvrent pas.
- (271) Des techniques de modélisation et de simulation différentes : les technologies d'ingénierie utilisées dans l'approche PLM traditionnelle sont purement déterministes et ne peuvent pas satisfaire les besoins de l'approche BioPLM. Il est donc impératif que soient développés de nouveaux solveurs de nature probabiliste, stochastique ou qualitative qui répondent à la nature particulière des sujets d'études biologiques. Les modèles mathématiques sous-jacents n'existent pas encore dans l'approche PLM traditionnelle.
- (272) Une gestion différente des cycles de vie : à l'heure actuelle, la gestion des cycles de vie dans l'approche PLM traditionnelle est entièrement centrée sur les processus d'ingénierie et d'industrialisation. Tout au contraire, en ce qui concerne les sciences de la vie, la phase la plus importante dans le processus d'innovation est celle de "découverte", durant laquelle le facteur le plus important à gérer est le "temps d'accès à la connaissance" ("*time-to-knowledge*"). Aussi, une approche PLM traditionnelle n'est pas pertinente pour répondre aux besoins de la recherche biomédicale ou pharmaceutique. Des solutions entièrement nouvelles doivent être inventées pour aider les bioindustries pendant ces phases de recherche.

(273) En conséquence, les futures applications logicielles compatibles avec l'approche BioPLM ne peuvent pas être incluses dans le marché existant du PLM manufacturier, dans la mesure où les produits ne seront ni interchangeables, ni substituables. En effet, déjà à l'heure actuelle, les produits PLM traditionnels ne sont pas achetés par les entreprises pharmaceutiques, cosmétiques ou phytosanitaires car ils ne sont pas adaptés à leurs besoins en matière de processus R&D. Inversement, les futures applications compatibles avec l'approche BioPLM ne seront clairement pas adaptées aux attentes des industries manufacturières, qui par ailleurs sont déjà satisfaites par les outils existants du PLM traditionnel.

⇒ *BioPLM et segmentations du marché de la bioinformatique*

(274) Les autorités françaises considèrent que les futures applications compatibles avec l'approche BioPLM feront partie d'un marché global de la bioinformatique.

(275) Plusieurs types d'applications logicielles adaptées à l'approche BioPLM peuvent être identifiés :

- des outils de recherche de l'information et de navigation assistées (*federation / mining*)
- des outils de gestion de la connaissance liée au vivant (*knowledge management*)
- des outils de modélisation du vivant (*modelling* ou *3D - Structural*)
- des outils de simulation systémique du vivant (*simulation* ou *Systèmes*)
- des outils de gestion du cycle de vie du produit (*lifecycle management*)
- des outils de gestion collaborative des processus métiers (*CBP*).

(276) En termes de définition des marchés, il convient de relever que, si chaque type d'applications logicielles remplit une fonction spécifique et n'est substituable avec aucune autre solution, toutes ces fonctions sont complémentaires les unes aux autres dans les processus de recherche des bioindustries. Il semble dès lors nécessaire de les regrouper dans un même environnement BioPLM pour permettre aux industries du vivant de reconsidérer leurs pratiques de R&D dans leur globalité.

(277) Jusqu'à maintenant, toutes les solutions bioinformatiques ont été développées "en silos", ce qui signifie qu'elles ont été conçues pour répondre aux besoins particuliers d'un seul processus de R&D. La communication de données entre deux applications logicielles n'a pas nécessairement été envisagée entre les différentes étapes de la chaîne de recherche. Plusieurs outils permettent néanmoins d'adopter une démarche en "flux" ("*workflow*"), qui permet d'échanger des données d'un silo à un autre (de façon bilatérale) en modifiant le format des données pour le rendre compatible avec chaque application logicielle. La solution *Pipeline Pilot* d'Accelrys est un exemple d'application en flux, qui autorise une certaine interopérabilité des applications logicielles spécialisées par processus-métiers grâce à des échanges de données. Cependant, les transformations de format impliquent des pertes de qualité au niveau des données.

(278) Comme le montre la Figure 1, l'approche BioPLM sera radicalement différente, dans la mesure où l'information sera gérée de façon matricielle et pourra être intégrée (sous

un même format) pour l'ensemble des applications logicielles spécialisées par processus-métiers.

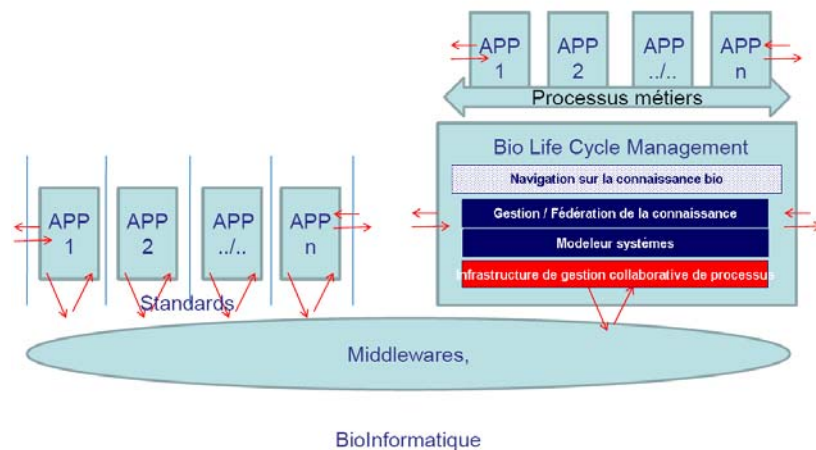


Figure 1 : Intégration d'applications spécialisées par processus-métiers dans un environnement global BioPLM

- (279) Le BioPLM ne va donc pas remplacer les solutions bioinformatiques existant actuellement. Les nouvelles applications logicielles ne vont pas constituer des produits substituables aux actuelles, mais proposer un service global de gestion de l'information R&D. Il continuera à y avoir dans le futur des processus-métiers pour lesquels une approche BioPLM ne sera pas nécessairement adaptée, par exemple parce que l'approche "en silos" ou "en flux" permettra d'atteindre des niveaux de productivité plus importants grâce à l'automatisation.
- (280) En conséquence, les autorités françaises anticipent que les entreprises biomédicales utilisatrices de ces solutions logicielles utiliseront souvent les deux types de solutions (BioPLM et "en flux"), qui apparaissent finalement plus comme complémentaires que substituables. Toujours est-il que le BioPLM demeurera un standard ouvert. Les éditeurs actuels de logiciels bioinformatiques seront libres d'adapter (ou non) leurs produits existants à l'approche BioPLM. De plus, les éditeurs de logiciels PLM manufacturiers pourront, en principe, être en mesure de construire leurs propres offres à partir de l'exemple de BioIntelligence et d'entrer sur le segment BioPLM, à mesure que les pratiques de R&D des entreprises biomédicales évolueront graduellement (en fonction de leurs besoins) vers des solutions logicielles compatibles avec le BioPLM. Cette évolution devrait réduire les barrières à l'entrée de ce type d'éditeurs de logiciels.
- (281) En conséquence, pour les besoins de la présente analyse, les marchés pertinents peuvent être envisagés soit comme un marché global de la bioinformatique, soit comme des marchés spécialisés, segmentés par type d'applications identifiées au point (275) ci-dessus, dans lesquels l'approche BioPLM constituerait une offre différenciée. En tout état de cause, il n'est pas nécessaire de trancher définitivement au cas d'espèce la question de la délimitation exacte de ce(s) marché(s), les conclusions de l'analyse concurrentielle exposées au point 3.5.3 ci-dessous demeurant inchangées quelles que soient les délimitations retenues.

ii. Marché géographique

- (282) En ce qui concerne les marchés informatiques, et notamment le marché des solutions PLM traditionnelles, la Commission a retenu dans des décisions récentes prises au titre du contrôle des concentrations économiques⁵³, une dimension mondiale pour les marchés de logiciels.
- (283) Le raisonnement développé dans cette pratique décisionnelle peut certainement être transposé au marché de la bioinformatique au cas d'espèce.
- (284) Du côté de l'offre, les principaux fournisseurs de logiciels bioinformatiques sont présents et distribuent leurs produits mondialement. Les besoins des clients des industries du vivant sont similaires d'un pays à un autre, et les fournisseurs offrent partout les mêmes gammes de produits standards. Les coûts de transport sont négligeables au regard de la valeur des logiciels. Pour la plupart des applications logicielles (à tout le moins celles non-spécifiques aux industries de défense), il n'existe pas non plus de barrières réglementaires, notamment entre les États-Unis et l'Europe. En définitive, les logiciels bioinformatiques sont des produits à fort contenu technologique dont le prix de vente n'est influencé que de façon négligeable par les coûts de transport et d'éventuelles taxes. Les barrières géographiques ne constituent donc pas une entrave à la circulation des produits.
- (285) Du côté de la demande, les acheteurs sont de grandes entreprises biomédicales, qui ont des équipes de recherche susceptibles d'utiliser les logiciels bioinformatiques implantées mondialement.
- (286) Compte tenu de ce qui précède, pour l'analyse de l'espèce, la Commission est d'avis qu'il convient de retenir une dimension mondiale pour le marché global de la bioinformatique ou ses éventuelles segmentations.

3.5.2. Analyse des risques de distorsion de la concurrence et des échanges

- (287) Conformément au point 7.4 de l'Encadrement R&D&I, il convient de vérifier si l'aide accordée à Dassault Systèmes et à SoBioS est susceptible de fausser la concurrence sur chacun des marchés affectés de trois manières distinctes : en faussant les incitations dynamiques des opérateurs à investir (a), en créant ou en maintenant des positions de pouvoir de marché (b) ou en perpétuant une structure de marché inefficace (c).

a. Distorsion des incitants dynamiques

- (288) L'Encadrement R&D&I indique que la principale préoccupation que soulèvent les aides à la R&D en faveur des entreprises concerne leur capacité à fausser les incitants dynamiques des entreprises concurrentes à investir. En effet, la probabilité de succès des activités de R&D augmentant avec l'octroi d'une aide, l'entreprise pourrait accroître sa présence sur le marché visé et, de ce fait, inciter les concurrents à réduire

⁵³ Voir par exemple : Décision COMP/M.5317 du 10 novembre 2008 *IBM / ILOG*, Décision COMP/M.4747 du 5 mars 2008 *IBM/Telelogic*, Décision COMP/M.5080 du 29 avril 2008 *Oracle/BEA*, Décision COMP/M.4608 du 27 avril 2007 *SIEMENS / UGS CORPORATION*.

leurs plans d'investissements initiaux sur ce marché (effet d'assèchement). Dans son analyse, la Commission considère les éléments examinés ci-après.

i. Montant de l'aide

- (289) Bien que Dassault Systèmes et SoBioS reçoivent des montants d'aide non-négligeables en valeur absolue (respectivement 14,5 M€ et 12,9 M€ sur cinq ans), il convient de noter qu'une grande partie de ces aides est appelée à être remboursée aux autorités françaises. En effet, avec le remboursement des avances, les deux entreprises ne conserveront, dans le scénario nominal des plans d'affaires, qu'environ 7,1 M€ et 4,8 M€ respectivement, en valeur actualisée, pour les cinq années du programme. L'importance de ces sommes peut donc être relativisée si l'on prend en compte l'ensemble des dépenses de R&D réalisées par l'industrie bioinformatique, qui est évaluée annuellement à environ 225 millions de dollars par les autorités françaises⁵⁴.

ii. Proximité du marché / catégorie d'aide

- (290) Les travaux réalisés par Dassault Systèmes et SoBioS qui bénéficient d'aide sont constitués en majorité de développement expérimental (50,7%), ainsi que de recherche industrielle (49,3%).
- (291) Toutefois, les activités de développement expérimental, plus proches du marché, sont soutenues avec des avances remboursables (respectivement 6,4 M€ et 7,0 M€), qui par construction distordent moins la concurrence que les autres formes d'aides. En effet, les avances à Dassault Systèmes et SoBioS seront intégralement remboursées en valeur actualisée en cas d'issue favorable du programme correspondant au scénario nominal des plans d'affaires, et donneront lieu à un intéressement en cas de succès supérieur au scénario nominal.
- (292) Sur les marchés de produits à l'aval, les autorités françaises ont exclu de l'assiette des coûts éligibles l'ensemble des travaux d'industrialisation des logiciels. Les travaux soutenus par l'aide ne portent en conséquence que sur des technologies situées à un stade relativement amont visant à lever des verrous algorithmiques et/ou scientifiques et à développer des versions Beta, c'est-à-dire des prototypes permettant de vérifier assez sommairement et de façon isolée l'effectivité des fonctionnalités envisagées pour le produit final, mais nécessitant encore des travaux d'industrialisation importants avant d'être commercialisables, notamment pour développer le code visant l'intégration de ces fonctionnalités, pour le tester et pour le déboguer. Aussi, l'accès aux technologies que devrait permettre le programme BioIntelligence ne garantit en rien que les bénéficiaires disposent à l'issue du projet de produits logiciels immédiatement commercialisables répondant aux attentes du marché bioinformatique.
- (293) Compte tenu de ce qui précède, il convient de relever que les travaux effectués dans le cadre de BioIntelligence sont relativement éloignés du marché cible (bioinformatique). Leur impact reste soumis à des aléas importants. Au mieux, il n'interviendra qu'à l'issue

⁵⁴ Cette estimation repose sur l'hypothèse vraisemblable que l'intensité moyenne des dépenses de R&D par rapport au chiffre d'affaires du secteur est de 22%. En effet, Accelrys, le leader du secteur, a réalisé en 2007 des dépenses de R&D de près de \$19 millions, soit 22% de son chiffre d'affaires. En faisant l'hypothèse que cette intensité de R&D de 22% peut s'appliquer à l'ensemble du secteur, la dépense totale de l'industrie bioinformatique peut être évaluée à près de \$225 millions.

d'un horizon temporel de cinq ans. Par conséquent, l'aide apportée à Dassault Systèmes et à SoBioS n'apparaît pas de nature à réduire les perspectives de profits de leurs concurrents actuels, de sorte qu'ils seraient incités à réduire leurs investissements en R&D. En tant que précurseur, le programme BioIntelligence ouvre plutôt la voie vers de nouveaux débouchés, et semble de nature à accroître encore les efforts d'innovation de l'ensemble des acteurs du secteur.

iii. Procédure de sélection ouverte

- (294) La Commission observe de manière favorable le fait que le programme BioIntelligence reste ouvert à d'autres partenaires, notamment si des compétences spécifiques et complémentaires apparaissaient nécessaires au cours de son exécution. Sa sélection a en outre été réalisée par l'intermédiaire d'un appel à projets permanent, établi sur une procédure ouverte et transparente fondée sur des critères objectifs.

iv. Barrières à la sortie

- (295) Le point 7.4.1 de l'Encadrement R&D&I indique que l'existence de barrières à la sortie peut atténuer la distorsion des incitants dynamiques.
- (296) Les coûts de R&D du programme BioIntelligence sont extrêmement élevés et irrécupérables en cas d'échec, comme indiqué au point (224) ci-dessus. Dassault Systèmes et SoBioS semblent donc confrontées à des barrières à la sortie assez importantes. Des barrières à la sortie comparables devraient en principe affecter leurs concurrents potentiels sur le marché de la bioinformatique.

v. Incitations à se disputer un marché futur

- (297) Le marché de la bioinformatique a atteint un CA global de 1,3 milliard de dollars en 2007. Les projections prévoient une croissance annuelle de l'ordre de 15 à 20% en moyenne. Aussi tous les acteurs sont incités à se disputer ce marché futur qui devrait offrir des perspectives de rentabilité pour chacun.
- (298) En effet, l'aide accordée à BioIntelligence vise un marché émergent qui possède un potentiel de croissance important et sur lequel aucun acteur n'est encore établi. Tous les acteurs ont donc de solides incitations à se disputer ce marché futur, que l'aide fournie à Dassault Systèmes et à SoBioS n'est pas susceptible de réduire. Il est probable que les autres acteurs ne vont ni arrêter ni ralentir leurs efforts de R&D du fait de l'octroi de l'aide. Au contraire, si le programme BioIntelligence s'avère être un succès, il pourrait créer des nouvelles opportunités commerciales en réduisant les barrières technologiques, réglementaires et commerciales, et partant, augmenter les incitations économiques des autres acteurs à investir en R&D, et ceci d'autant plus que la plate-forme BioPLM devra générer de nouveaux débouchés pour les éditeurs de logiciels qui seront en mesure d'utiliser un environnement ouvert leur permettant de développer et de diffuser leurs propres produits dans une version compatible avec l'approche BioPLM.

vi. Différenciation des produits et intensité de la concurrence

- (299) Comme expliqué aux points (277) à (280) ci-dessus, les produits issus de BioIntelligence seront en concurrence avec de nombreuses autres solutions technologiques existantes ou appelées à être développées à partir de son exemple.

- (300) En outre, sur le marché bioinformatique et ses éventuels segments, de grands groupes de dimension mondiale sont présents, avec un potentiel d'innovation important. Certains d'entre eux ont déjà commencé à travailler sur les bases de données (Oracle, Hewlett Packard and EMC), des applications logicielles de modélisation (Microsoft Bio IT Alliance de même que certaines divisions de Sun). Plus récemment, l'entreprise pharmaceutique Lilly, implantée à Biopolis (centre singapourien de biotechnologies) détient son propre institut multi-domaines, le centre "*Lilly Systems Biology*", qui travaille sur des problématiques de modélisation et de simulation systémique en collaboration avec plusieurs organismes de recherche. En conséquence, à plus ou moins long terme, bon nombre d'entreprises semblent en mesure de se positionner en tant que concurrents effectifs sur le marché bioinformatique.
- (301) Ainsi, il est difficile de concevoir que l'aide puisse mener ces groupes à diminuer leurs investissements de R&D bioinformatique et à renoncer à disputer ces futurs marchés à Dassault Systèmes et SoBioS.

vii. Conclusion sur la distorsion des incitants dynamiques

- (302) En conséquence, compte tenu du montant relativement limité de l'aide, de l'éloignement entre les recherches subventionnées et les marchés de produits en cause, de l'intensité de la concurrence et du caractère fortement différenciateur du programme, la Commission estime que l'aide ne devrait pas induire de forte distorsion des incitants dynamiques. Les concurrents de Dassault Systèmes et de SoBioS devraient donc maintenir leurs plans d'investissement en R&D sur les marchés affectés par l'aide.

b. Création ou transfert de pouvoir de marché

- (303) Les aides à la R&D peuvent avoir un effet de distorsion en renforçant ou en entretenant le degré de pouvoir de marché d'un opérateur. Ce pouvoir de marché peut se traduire dans une capacité à influencer les prix, la production, la variété ou la qualité des biens pendant une période significative au détriment des consommateurs. Sur les marchés concernés, Dassault Systèmes et SoBioS visent des parts de marché inférieures au seuil de 25% prévu par le point 7.4.2 de l'Encadrement R&D&I. Dans son analyse, la Commission considère les éléments développés ci-après.

i. Pouvoir de marché du bénéficiaire et structure de marché

- (304) A titre liminaire, il convient de noter que Dassault Systèmes ne détient pas de pouvoir de marché particulier, y compris sur son marché historique que constitue le PLM manufacturier. Sur la base d'un rapport de CIMdata⁵⁵ et d'hypothèses internes à Dassault Systèmes, les autorités françaises estiment la part de marché de Dassault Systèmes à 13% du marché du PLM traditionnel, suivi par UG Siemens (10%), PTC (6%), SAP (4%) et Oracle (1%). La position de Dassault Systèmes est estimée à moins de 25% pour chacun des possibles sous-marchés. Le risque d'un éventuel transfert de pouvoir de marché du PLM manufacturier vers le marché de la bioinformatique peut donc être écarté, d'autant que ces marchés semblent clairement séparés, tant du côté de l'offre que de la demande.

⁵⁵ PLM Market Analysis 2008 Report, August 2008.

- (305) En ce qui concerne plus spécifiquement le marché bioinformatique, il convient de relever qu'à ce jour, l'approche BioPLM n'existe pas encore. Aucun logiciel l'utilisant n'est donc encore disponible. La taille du marché bioinformatique est estimée à environ 1 milliard de dollars en 2006. Il est très fragmenté : une multitude de petits acteurs sont actifs et proposent des solutions logicielles spécialisées qui ne sont pas interopérables.
- (306) Dassault Systèmes n'est que marginalement actif sur le marché bioinformatique, et y dégage des revenus de moins d'un million de dollars (correspondant à des logiciels de gestion de projets), ce qui signifie une part de marché inférieure à 1%. La présence de SoBioS sur le marché est également insignifiante.
- (307) Le Tableau 10 ci-dessous présente les parts de marché des 21 principaux acteurs du secteur en 2006, pour chaque segment identifié du marché de la bioinformatique.

Tableau 10 : Parts de marché et positions sur les segments des acteurs du marché de la bioinformatique en 2006

[...]

- (308) Sur la base des hypothèses des plans d'affaires, qu'il convient de juger prudentes et raisonnables, comme détaillé aux points (244) à (246) ci-dessus, il peut être anticipé que les parts de marché respectives de Dassault Systèmes et SoBioS seront respectivement de [5-10]% et [0-5]% sur le marché global de la bioinformatique en 2017. En outre, les positions détenues seront du même ordre pour chaque ligne de produits, la plus forte position de Dassault Systèmes sur un segment de marché s'établissant à [5-10]% en 2017.
- (309) Compte tenu de ce qui précède, les positions détenues par les bénéficiaires de l'aide à l'issue du programme BioIntelligence ne semblent pas susceptibles de leur conférer un pouvoir, ni sur le marché global de la bioinformatique ni sur ses éventuelles segmentations.

ii. Niveau des barrières à l'entrée

- (310) En cas de succès, BioIntelligence devra contribuer à structurer et à développer le marché de la bioinformatique au travers de l'approche BioPLM, notamment en permettant de lever des contraintes technologiques qui pèsent actuellement sur l'approche BioPLM et en apportant la démonstration qu'elle fonctionne. De nouveaux débouchés seront dès lors ouverts aux éditeurs de logiciels pour promouvoir leurs propres applications logicielles, selon toute vraisemblance à l'instar de ce qui s'est passé sur le marché voisin du PLM traditionnel, que Dassault Systèmes a été le premier à investir il y a vingt ans, et qui est aujourd'hui extrêmement compétitif. En conséquence, le programme BioIntelligence semble plutôt de nature à abaisser les barrières à l'entrée de l'approche BioPLM sur le marché bioinformatique.

iii. Contre-pouvoir de la demande

- (311) Les solutions logicielles compatibles avec l'approche BioPLM sont appelées à être achetées par des bioindustries, c'est-à-dire essentiellement des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques (dont Dassault Systèmes anticipe qu'elles

assureront 75% de ses revenus sur la période des plans d'affaires). Les sociétés de cosmétique et du secteur phytosanitaire seront également susceptibles de les acquérir.

- (312) D'après un rapport Pharmexec communiqué par les autorités françaises, le CA mondial de l'industrie pharmaceutique s'est élevé en 2006 à environ 643 milliards de dollars, en croissance de 7% par rapport à l'année précédente. Plus de la moitié du CA mondial du secteur est concentré entre les mains de quatorze sociétés, qui représentent également plus de la moitié des dépenses de R&D.
- (313) La concentration importante du secteur pharmaceutique et le déséquilibre en termes de taille⁵⁶ par rapport aux acteurs du marché bioinformatique confirment, si besoin était, l'analyse menée au point i ci-dessus en termes de pouvoir de marché de Dassault Systèmes et SoBioS à l'horizon du plan d'affaires : aucune de ces sociétés ne semble en mesure d'exercer un quelconque pouvoir sur le marché bioinformatique.

iv. Processus de sélection

- (314) Comme indiqué au point (294) ci-dessus, la sélection du programme BioIntelligence a été réalisée par l'intermédiaire d'un appel à projets permanent, établi sur une procédure ouverte et transparente fondée sur des critères objectifs préétablis. L'analyse de la pertinence industrielle du projet a été réalisée par Oséo, qui a pris la décision de sélectionner le projet.

Conclusion sur la création de pouvoir de marché

- (315) Au regard des positions de Dassault Systèmes et de SoBioS sur les marchés en cause, du contre-pouvoir dont disposent certains de leurs clients potentiels, et de la croissance significative du secteur, la Commission est en mesure de conclure qu'ils ne devraient pas y acquérir de pouvoir de marché.

c. Maintien de structures de marché inefficaces

- (316) Si elles ne sont pas bien ciblées, les aides à la R&D peuvent entretenir des structures de marchés inefficaces.
- (317) Au cas d'espèce, la Commission doit examiner le dynamisme des marchés visés par l'aide. Le programme soutenu, BioIntelligence, vise le développement d'une approche bioinformatique totalement novatrice. Dans son ensemble, le secteur de l'édition de logiciels bioinformatiques se caractérise par un niveau élevé de R&D et d'innovation. A l'évidence, il ne s'agit pas d'une industrie en déclin ni d'une industrie souffrant de surcapacités : il s'agit au contraire d'un marché émergent qui a un potentiel de croissance important, et qui nécessitera des investissements soutenus en R&D dans les prochaines années.
- (318) En absence d'aide, Dassault Systèmes n'entrerait pas sur le marché de la bioinformatique, et continuerait le développement de ses activités sur le marché PLM manufacturier (c'est-à-dire son cœur de métier). De même, SoBioS se concentrerait sur les activités liées à Genomining.

⁵⁶ A titre d'exemple, Dassault Systèmes est de 5 à 25 fois plus petit que ses clients potentiels que constituent ces 14 premières entreprises pharmaceutiques mondiales.

- (319) Enfin, il n'existe aucune indication selon laquelle Dassault Systèmes et SoBioS seraient des entreprises non performantes. Au contraire, il semble que les deux entreprises soient des sociétés rentables et en croissance.
- (320) En conséquence, dans la mesure où l'aide au projet BioIntelligence vise en grande partie à modifier la dynamique de croissance du secteur de la bioinformatique par l'introduction de nouvelles technologies, il ne semble pas qu'elle puisse contribuer au maintien de structures de marché inefficaces.

3.5.3. Conclusion sur la distorsion de la concurrence et les effets sur les échanges

- (321) Sur base des considérations qui précèdent, la Commission considère que les distorsions induites par les aides accordées à Dassault Systèmes et à SoBioS pour le programme BioIntelligence ne devraient perturber le fonctionnement concurrentiel du marché de la bioinformatique, qu'il soit considéré globalement ou segmenté par type d'applications, que dans une proportion limitée.

3.6. Mise en balance

- (322) Les aides d'un montant supérieur à 7,5 millions d'euros accordées à Dassault Systèmes et à SoBioS vérifient les critères des chapitres 5, 6 et 8 de l'Encadrement R&D&I. Au surplus, au regard du montant de ces aides, il convient de procéder à un examen approfondi en vertu du chapitre 7 de l'Encadrement R&D&I.
- (323) A l'issue de celui-ci, la Commission reconnaît que le programme BioIntelligence sera porteur d'externalités positives pour l'ensemble de la Communauté. La Commission note que le projet BioIntelligence souffre d'une défaillance de marché, à savoir notamment des problèmes de coordination, et une information imparfaite et asymétrique des marchés financiers liée au niveau de risque élevé du projet. De plus, l'aide d'État notifiée se révèle un moyen d'action adapté dont le montant demeure proportionné. Au regard du niveau de risque du projet et des critères de décision de Dassault Systèmes et SoBioS, notamment au vu des indicateurs financiers communiqués, l'aide peut être considérée comme ayant un effet d'incitation. Enfin, la Commission estime que les distorsions induites par l'aide ne devraient perturber le fonctionnement concurrentiel des marchés visés que dans une proportion limitée.
- (324) Au regard de ces éléments, la Commission considère que les effets positifs des aides attribuées à Dassault Systèmes et à SoBioS l'emportent sur les effets négatifs en conformité avec les critères du chapitre 7 de l'Encadrement R&D&I. Elle estime que cette aide n'affectera pas la concurrence et les échanges dans une mesure contraire à l'intérêt commun.

4. DÉCISION

- (325) La Commission a décidé de considérer l'aide comme compatible avec le Traité CE en application de son article 87, paragraphe 3, point c).
- (326) Cette appréciation positive comporte néanmoins l'obligation de notifier à la Commission un rapport annuel sur l'application de l'aide et de lui notifier les changements éventuels du projet.

Dans le cas où cette lettre contiendrait des éléments confidentiels qui ne doivent pas être divulgués à des tiers, les autorités françaises sont invitées à en informer la Commission, dans un délai de quinze jours ouvrables à compter de la date de réception de la présente. Si la Commission ne reçoit pas une demande motivée à cet effet dans le délai prescrit, elle considérera que les autorités françaises sont d'accord avec la communication à des tiers et avec la publication du texte intégral de la lettre, dans la langue faisant foi, sur le site Internet : http://ec.europa.eu/community_law/state_aids/index.htm

Cette demande devra être envoyée par lettre recommandée ou par télécopie à :

Commission européenne
Direction générale de la Concurrence
Greffes Aides d'État
Rue Joseph II, 70
B-1049 BRUXELLES
Fax : + 32.(0)2.29.61.242

Veillez croire, Monsieur le Ministre, à l'assurance de ma haute considération.

Par la Commission

Neelie KROES
Membre de la Commission