

# Avis de l'Académie des technologies sur le financement des start-up de biotechnologies pharma

La chaîne du financement des start-up biotech pharma ne fonctionne plus en France car l'absence de relais suffisants de financements, principalement dans les phases aval, dissuade les investisseurs en amont. S'ajoute à cette tendance, une capacité amoindrie à la prise de risque (pour des raisons conjoncturelles mais aussi structurelles) de la part des acteurs du domaine.

Afin de réintroduire un effet de levier salvateur, tant dans les phases de création et d'amorçage que de développement, il conviendrait de simplifier et de mieux coordonner les actions publiques actuelles, de revoir certains dispositifs fiscaux et d'en envisager de nouveaux (assurance-vie).

La gouvernance des dispositifs de financement public (subventions, aides, avances remboursables, SATT, fonds d'amorçage, OSEO) pourrait également s'ouvrir d'avantage aux acteurs privés (capital risque, industries, start-up, associations représentatives).

L'Académie des technologies peut apporter l'expertise de ses membres pour aider les pouvoirs publics à trouver les solutions les plus efficaces et à les implémenter.

Au cours des dix dernières années, l'innovation pharmaceutique s'est située pour 60% environ aux USA, 30 à 35% en Europe et plus récemment en Asie (20% en 2009). Alors que sur les 252 nouveaux médicaments autorisés par la FDA entre 1998 et 2007 la moitié provient des sociétés de biotech et des universités, l'industrie des biotechnologies santé est passée par plusieurs cycles allant de l'optimisme des années 90-2000 aux difficultés provoquées par la crise financière des années 2008-2009. Ces difficultés varient selon les pays, mais la crise du financement est particulièrement sévère en Europe et en France.

L'objectif de cet avis est d'expliquer pourquoi le chemin « vertueux » des années 90 (création, financement d'amorçage, tours de table du capital risque, introduction en bourse) ne fonctionne plus et de proposer des solutions pour améliorer la situation actuelle. Il porte essentiellement sur les start-up biotech pharma en raison de leur importance et des difficultés financières qu'elles rencontrent car les temps et les coûts de développement ont beaucoup augmenté et leurs besoins financiers sont devenus considérables.

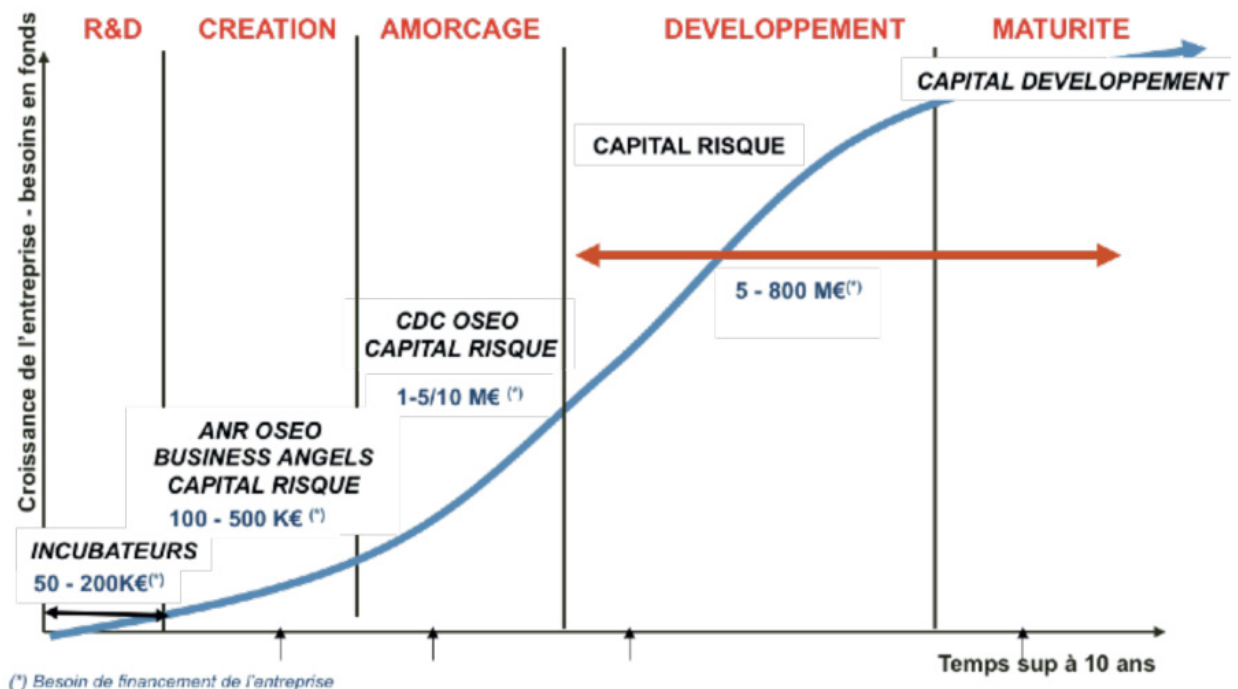
## Les start-up biotech santé

Les start-up biotech santé se classent en en trois catégories :

- les sociétés engagées dans le développement de thérapies, de méthodes de diagnostics et de vaccins (les biotech pharma). Elles se caractérisent par des temps de développement souvent supérieurs à 10 ans et des investissements très élevés. Les besoins en capital risque se situent entre 30 à 80 M€ et peuvent dépasser les 150M€. C'est leur financement qui pose le plus de problèmes ;
- les sociétés de technologies médicales « du scalpel au scanner » (imagerie, matériels médicaux hospitaliers, prothèses). Elles affichent des besoins financiers plus faibles, peuvent se développer de manières autonomes et générer du chiffre d'affaires en quelques années. Ce secteur innovant bouge rapidement : il est très actif en Allemagne avec des excédents budgétaires alors qu'en France on observe 2,5 milliards de déficit ;
- les sociétés de service de l'industrie pharmaceutique, biotechnologique et autres. Elles nécessitent moins de moyens financiers, mais ceux-ci ne sont pas faciles à trouver car les perspectives en termes d'extension ou d'augmentation des chiffres d'affaires sont limitées.

Pour réussir, la création de start-up nécessite une base scientifique sûre, une propriété intellectuelle solide, une équipe scientifique compétente et motivée, un très bon management orienté « business » et un groupe d'investisseurs cohérents. Les phases d'évolution d'une start-up et les financements correspondant sont résumés dans la figure suivante (source : adapté de CDC Entreprise) :

### La chaîne de financement des entreprises de biotechnologies start-up pharma



Ce schéma ne fonctionne plus correctement parce que le capital risque, pour des raisons structurelles, n'a plus les moyens de financer seul les phases d'amorçage et de développement. Ceci a conduit certaines start-up à disparaître et les autres à concentrer leur R & D et à rechercher, sans beaucoup de succès en amont du développement, la collaboration de grands groupes pharmaceutiques capables de supporter les phases finales du développement car ceux-ci ont évolué. En effet, les fusions/acquisitions de grandes entreprises pharmaceutiques les ont conduit à

abandonner certains axes de recherche, à licencier du personnel et donc à externaliser une partie importante de leur recherche (30 voire 40% ou plus). Ce sont les start-up pharmaceutiques qui assument donc en partie la phase amont de la R&D d'où l'importance stratégique de leur financement.

## Dispositif français de financement des start-up biotech.

Le dispositif français associé à la création des start-up biotech pharma est à la fois pléthorique, lacunaire et peu lisible :

- les financements publics destinés à la création sont multiples : concours national de la création d'entreprises innovantes suivi des aides d'OSEO, soutiens d'OSEO innovation, incubateurs (hébergements, conseils) et, à la marge, Business Angels. La plupart de ces aides sont accordées sous condition de fonds propres ce qui est particulièrement raisonnable. La disponibilité de fonds propres est donc essentielle ;
- pour l'amorçage, CDC Entreprises investit dans des fonds régionaux, nationaux et sectoriels. Dédié aux biotechnologies, le fonds BIOAM, géré par CDC Entreprises, a dû se comporter comme un fonds de capital risque classique en raison de ses contraintes de rentabilité ;
- la partie publique plus aval concernant le financement des entreprises est assurée OSEO et en particulier OSEO ISI ;
- plusieurs mesures concernant le statut et la fiscalité des jeunes entreprises ont été mises en place par les pouvoirs publics : statut des chercheurs détachés, loi sur l'innovation permettant aux chercheurs de créer une start-up pour valoriser leurs travaux, statut de la jeune entreprise innovante, crédit d'impôt recherche, fonds communs de placement dans l'innovation (FCPI), réduction d'impôt sur la fortune en cas d'investissement dans les PME non cotées.

Le grand emprunt va modifier sensiblement la donne : investissement d'un montant de 1.55 Mds d'euros destiné à faire émerger une bio-économie basée sur la connaissance du vivant et sur de nouvelles valorisation des ressources biologiques renouvelables, investissements d'un montant de 0.85 Mds d'euros pour le financement d'Instituts hospitalo-universitaires, optimisation du transfert de technologie via la création de sociétés d'accélération du transfert de technologie (SATT). De plus, dans le cadre du grand emprunt un fonds national d'amorçage, doté de 400 M€, a été créé. Sa mise en œuvre doit être spécifique pour les biotechnologies afin qu'elle soit déterminante pour l'avenir du financement en fonds propres des start-up biotech pharma.

Le manque de financement le plus évident reste celui de la phase d'amorçage qui va de la validation scientifique [résultat en laboratoire] à la « preuve de concept » [résultat en phase I/II en clinique]. C'est cette phase, dont le coût moyen est d'environ 10 M€ sur 3/4 ans mais qui peut aller jusqu'à 20 M€ et dont la probabilité de succès est inconnue, que le capital risque ne peut plus ou ne veut plus financer seul car le niveau très élevé du risque n'est plus compensé par des plus values suffisantes sur les bonnes opérations.

## Les problèmes spécifiques à l'amorçage et au développement des start-up

Le modèle économique dominant—notamment aux états-Unis— a été depuis le début des années 80 le financement des jeunes entreprises de technologie par les fonds de capital risque, eux-mêmes financés par des capitaux qui investissent à long, voire très long terme. Ce système a mobilisé des montants considérables et a conduit aux succès industriels d'Amgen, Genentech, Applied Biosystem, Centocor ou Genzyme. La France qui ne dispose pas de capitaux à très long terme a eu beaucoup de mal à mettre en œuvre des ressources suffisantes. Malgré ce handicap, elle a réussi à financer 250 à 300 sociétés dont quelques-unes ont levé des dizaines de millions d'euros. Aujourd'hui, le modèle économique du capital risque ne fonctionne plus correctement et les marchés financiers sont moins efficients pour les sociétés qui n'ont pas de chiffre d'affaires. Le financement des start-up de biotechnologie pharma n'est donc plus correctement assuré.

Le constat est sans appel : en 2009, les différences d'investissements (à périmètre un peu différent) dans les start-up biotech entre les USA (12,5 milliards d'euros) et l'Europe (2,2 milliards d'euros) sont considérables ; aucun fonds de capital risque – fonds commun de placement à risques (FCPR) – investissant dans les biotechnologies n'a levé de fonds depuis fin 2009.

Certes, les pouvoirs publics ont créé le fonds stratégique d'investissement dont la vocation est d'investir dans des

entreprises existantes, le fonds INNOBIO géré par CDC entreprises (139 M€) pour financer les jeunes entreprises et France Investissement (900 M€ investis par les fonds régionaux, nationaux et sectoriels affiliés à CDC Entreprises).

La France a une position singulière grâce à l'existence de fonds tels que les FCPI – reconduits jusqu'à fin 2012, mais avec une contrainte limitant leur financement à 2,5 M€ par an et par société peu adaptée à la biotechnologie – et le dispositif ISF/PME qui lèvent de l'argent auprès des particuliers grâce à une mesure d'exonération fiscale. Les FCPI et l'ISF/PME ont joué un rôle considérable, notamment dans le refinancement des sociétés financées par les fonds de capital risque traditionnels, mais ne peuvent pas, à eux seuls, se substituer à ceux-ci.

L'implication des grands industriels dans le financement des start-up est encore limitée, même si on observe à nouveau et depuis peu la création de fonds d'investissement « corporates ». La France n'a pas tiré partie de la politique des « clusters » où la proximité des leaders industriels et des jeunes entreprises innovantes conduit à la mise en place de dispositifs de financement et de soutien pour accélérer leur développement.

On doit enfin noter l'absence en France de grands fonds de capital développement technologique qui permettraient d'assurer un développement autonome des start-up.

## Recommandations

Il est indispensable de doter la France (l'Europe) de nouveaux moyens administratifs et financiers pour développer des entreprises de biotechnologie performantes et créer des richesses et des emplois tout en se montrant très sélectif.

### Au stade de la création des start-up :

- sélectionner dans les laboratoires des meilleurs projets pour imaginer les start-up potentielles prometteuses, un des objectifs et point clé des SATT : cela passe par une augmentation des industriels et des Venture Capitalists dans les instances d'évaluation de l'ANR et dans les structures de transfert et par une formation des meilleurs chercheurs à une culture industrielle.

### Au stade de l'amorçage :

- mobiliser les capitaux nécessaires en complément du FNA (fond national d'amorçage) pour que les financements publics puissent suffire à financer l'essentiel des besoins indispensables à l'amorçage des start-up pharma (de l'ordre de 10 millions d'euros par société) à travers des fonds spécialisés ;
- privilégier l'usage du crédit d'impôt recherche au profit des PME innovantes.

### Au stade du développement :

- rechercher de nouvelles sources de financement pour le développement clinique extrêmement coûteux des produits des start-up biotech pharma s'avère complexe. Il s'agit de financer 10 à 20 entreprises de ce type pour un coût total qui pourrait aller de 200 à 400 millions €/an. À ce stade, les capitaux d'origine privée doivent être prépondérants car le critère de rentabilité des investissements devient alors essentiel (au contraire des phases précédentes qui relèvent principalement d'un financement public). Dans ce cadre, les pouvoirs publics sont invités à se pencher sur la possibilité de nouvelles incitations fiscales, par exemple en examinant comment attirer les fonds d'assurance-vie (1.300 milliards d'euros d'encours en 2010, 130 milliards de collecte annuelle) à hauteur des 500 millions d'euros nécessaires à l'équilibre financier de toutes les filières biotech santé ;
- si l'amorçage réalisé par des fonds publics se révélait efficace, la bourse pourrait retrouver son rôle d'appui au développement autonome des start-up.

