

CHAPITRE 5

Le financement des firmes de biotechnologie santé Un enjeu économique et financier central

Nacer Eddine SADI

Professeur à Grenoble École de Management

Dans les petites firmes de biotechnologie dédiées aux sciences de la vie, le financement de la R&D est un enjeu économique et financier central. Le financement de la R&D a toujours été problématique, particulièrement depuis la crise de 2008. La R&D est en effet très budgétivore au sens où le financement externe joue un rôle crucial dans la réussite des projets technologiques, voire dans la pérennité des firmes elles-mêmes. Le cash-flow généré par l'activité de ces firmes est infiniment insuffisant au regard des gros besoins de financement que sollicitent les multiples phases du cycle de vie d'un médicament. Les difficultés rencontrées par ces firmes dans la couverture financière des investissements en R&D expliquent, en partie, le taux élevé de mortalité des projets technologiques qui avoisine les 70 %¹, le nombre de défaillance qui a progressé en France de + 400% durant la période 2008/2011 et, le recul de 47 % des nouvelles créations sur la période 2010/2011².

1. Adam M. C. et Farber A., 1994, *Le Financement de l'innovation technologique : Théorie Économique et Expérience Européenne*, PUF, Paris.

2. BioPharmAnalyses, *Biotech en France : une situation toujours en maturation*, juin 2012.

Cet article analyse les contraintes de financement de la R&D dans les biotechnologies santé en tentant d'identifier les enjeux économiques et financiers qui y sont attachés. L'argument est structuré dans cette perspective en deux parties. Dans un premier temps, seront analysées les spécificités majeures de l'industrie des biotechnologies. Les risques et les incertitudes qui jalonnent le cycle de vie d'un médicament seront explicités. Nous présenterons dans un second temps : (1) la problématique générale du financement de la R&D en biotechnologie santé (2) et, l'environnement financier des firmes de biotechnologie santé en France. Nous parachèverons notre analyse par la formulation de suggestions susceptibles de constituer un soubassement à des mécanismes futurs atténuant la contrainte du financement de la R&D des firmes de biotechnologie santé.

1. Les biotechnologies santé : une trajectoire jalonnée de risques et d'incertitudes structurelles

1.1 L'industrie des biotechnologies : un secteur émergent aux externalités multiples

En jouant un rôle déterminant dans le développement des sciences de la vie, tels que la génomique, le décryptage de l'ADN, les OGM..., les biotechnologies se positionnent aujourd'hui au centre des économies fondées sur la connaissance. Selon l'OCDE, les « biotechnologies sont l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services »³.

Les firmes de biotechnologie dédiées aux sciences de la vie présentent ainsi, de par la nature de leur activité, de nombreuses spécificités qui les éloignent de la PME traditionnelle. Parmi ces spécificités, on relève en particulier le profil académique des fondateurs, l'innovation comme objet de leur création, leur potentiel de croissance élevé, le rôle crucial du financement dans la réussite des projets technologiques, la recherche permanente de la complémentarité multidimensionnelle dans des réseaux d'alliances stratégiques, les incertitudes technologiques et environnementales qui jalonnent le processus d'innovation et la forte compétition scientifique internationale.

Ces caractéristiques des biotechnologies font que cette industrie, en sus de la dynamique industrielle et les effets d'entraînement qu'elle suscite, assure la join-

3. OCDE, 2005, A Framework for Biotechnology Statistics, Paris.

ture entre la science et les marchés des biens et des services ou comme l'affirme Mangematin (2001), elles jouent un rôle central en assurant le lien entre les progrès scientifiques réalisés par les laboratoires publics et les capacités de mise sur le marché détenues par les grandes firmes⁴.

Depuis la fin des années 1980, des capitaux considérables sont investis dans le monde dans la R&D de secteurs émergents à enjeux économique et social, voire géostratégique, importants. Dans ce contexte, nourri par une course technologique mondiale au leadership, on retrouve des compétiteurs de tous les continents (les États-Unis, le Japon, l'Allemagne, le Royaume-Uni, la France, la Chine, la Russie, la Brésil, l'Inde...). Dans cette course, on observe un intérêt particulier au développement de l'industrie des biotechnologies santé. Cette industrie, de plus en plus centrale dans les politiques publiques, est à la base de la médecine du futur. Plus de 70 % des médicaments innovants dans le monde sont aujourd'hui développés par des petites firmes des sciences de la vie⁵. Ses innovations, issues de l'interaction de plusieurs disciplines techno-scientifiques, génèrent des externalités favorisant le décloisonnement et les transferts technologiques intersectoriels⁶.

Les États-Unis occupent la position de leader dans cette course avec 1 726 firmes et un investissement en R&D de 17,6 Mds\$. Ce pays contribue pour plus de 77 % à l'effort mondial de R&D estimé à 22,8 Mds\$⁷. Selon Depret et Hamdouch (2004), la position de leader mondial des États-Unis dans les biotechnologies s'explique par trois raisons : les principales découvertes dans la science du vivant, l'avantage de l'antériorité (les premières entreprises de biotechnologies sont apparues aux États-Unis dans les années 1970) et le contrôle de plus des ¾ du marché mondial avec une mobilisation importante de ressources en R&D, en salariés et en capitaux financiers (via le marché financier)⁸. En 2010, ce secteur présente dans ce pays les mêmes caractéristiques avec en plus des dépenses en R&D cinq fois plus fortes et 2 fois plus d'employés que le reste du monde (France Biotech, 2011)⁹.

4. Mangematin V., 2001, « PME de biotechnologie : plusieurs business modèles », Encyclopédie de l'innovation, Paris, Economica.

5. France Biotech, 2010, France Biotech dévoile les résultats de son étude.

6. Sadi N.-E. & Amir-Aslani A., 2013, « Pourquoi les États font la courses aux nano-biotechnologies », *L'Usine Nouvelle*, p. 803.

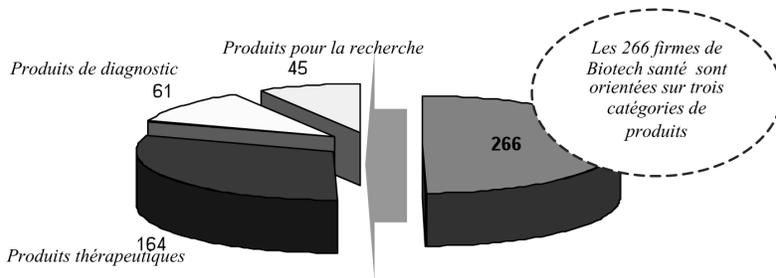
7. Ernst&Young, 2011, Reeyond Broders, Global Biotechnology Report.

8. Depret M. H. et Hamdouch A., « La gouvernance des jeunes entreprises innovantes : un éclairage analytique à partir du cas des sociétés de biotechnologie », FCS, Vol. 7, n° 2, 2004, p. 67-94.

9. France Biotech, 2011, « Panorama des Sciences de la vie », Communiqué de presse.

L'Europe recèle un potentiel en nombre de firmes (1 834 firmes) plus important que les États-Unis, mais reste en retard en termes d'effort dans la R&D. La France se positionne aujourd'hui au 3e rang européen derrière le Royaume-Uni (819 firmes) et l'Allemagne (457 firmes). La France occupe 388 firmes de biotechnologies, dont 266 firmes dédiées aux sciences de la vie spécialisées dans les produits thérapeutiques, les produits de diagnostic et les produits pour la recherche (figure 1)¹⁰.

Figure 1 – Les firmes Biotech santé en France



Source : Adapté du Leem, Conférence de presse, juin 2012

En France, le tissu industriel de biotechnologies santé a enregistré à ce jour des avancées remarquables dans le domaine de la santé, notamment dans les traitements, les dispositifs médicaux, les approches de diagnostic médical..., avec à fin 2010 environ 150 molécules en développement clinique dans le pipeline¹¹. Malgré ces performances au plan de la dynamique d'innovation, ce tissu laisse apparaître cependant un certain retard dans sa maturation par rapport aux benchmarks de ses principaux concurrents européens et américains, notamment aux plans de la taille, des investissements R&D, de la capitalisation boursière et de la mobilité internationale. Au plan de la taille, notamment les firmes de biotechnologie santé qui ont atteint la taille critique ne sont pas très nombreuses. Cette taille leur aurait permis de réaliser des économies d'échelle nécessaires au développement de leur base technologique avec un meilleur amortissement des coûts de R&D. L'effectif moyen (34 personnes) et le chiffre d'affaires moyen (1,5 Mds€) en biotechnologie santé sont en effet inférieurs à la moyenne européenne (59 personnes et 29 Mds€) et des États-Unis (63 personnes et 62,9 Mds€)¹². Au plan de la capitalisation boursière, on note également que les firmes américaines pré-

10. LEEM, 2012, Conférence de presse : Le Leem publie son premier « observatoire des biotechnologies santé », 27 juin.

11. LEEM, 2012, op. cit.

12. LEEM, 2012, op. cit.

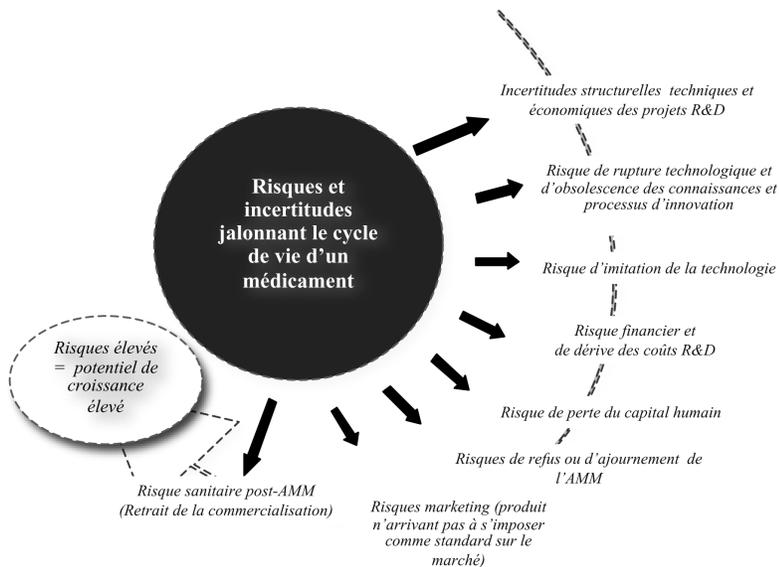
sentent une capitalisation de 219 Mds€, alors qu'en Europe elle n'a pas dépassé les 41 Mds€ et encore moins en France avec seulement 4,3 Mds€ pour 24 firmes cotées à fin septembre 2011¹³.

Cette industrie émergente, qui contribue à la formation de l'économie de la connaissance, relève d'une trajectoire spécifique jalonnée de risques multiformes et d'incertitudes structurelles. En contrepartie de cette complexité, elles recèlent cependant un potentiel de croissance considérable.

1.2 Les risques et les incertitudes façonnent la frilosité des investisseurs dans les biotechnologies

Dans les firmes de biotechnologie santé, le cycle de vie d'un médicament est très coûteux, très long et « structurellement incertain »¹⁴. La trajectoire des firmes de biotechnologie santé est en effet jalonnée d'incertitudes, de risques, de ruptures et de déplacement continuels des frontières technologiques (figure 2).

Figure 2 – Risques et incertitudes en Biotech santé



13. Leem, 2011, Les entreprises du médicament en France/Faits et chiffres.

14. Depret M.-H. et Hamdouch A., La gouvernance des jeunes entreprises innovantes : un éclairage analytique à partir du cas des sociétés de biotechnologie, FCS n° 2, 2004.

Ces risques et ces incertitudes influencent considérablement le comportement des investisseurs, particulièrement à l'amorçage de l'innovation où la visibilité sur le potentiel de croissance du projet technologique est très faible. À ce stade précoce du processus d'innovation, le business model de la firme¹⁵, qualifié d'initial, n'est pas encore stable au sens où le positionnement stratégique et technologique de la firme, le positionnement dans l'étendue de la chaîne de valeur sectorielle, les stratégies de financement, l'agencement du processus R&D..., n'ont pas encore intégré les contraintes latentes du projet technologique et les risques environnementaux réels qui échappent au contrôle de la petite firme de biotechnologie, tels que la pression concurrentielle, la dynamique de la réglementation sectorielle dans le sens du durcissement des conditions d'accès de nouvelles molécules sur le marché, les contraintes d'accès au financement, les risques inhérents à la dynamique de la frontière technologique.

Le business model initial de ces firmes est donc instable du fait qu'il est à ce stade régulièrement ajusté. L'investisseur perçoit ce model comme peu rassurant sur la maîtrise des risques et sur le potentiel de croissance du projet technologique¹⁶. C'est ce qui explique que la phase d'amorçage de l'innovation est qualifiée par certains observateurs de « vallée de la mort ». La rupture technologique radicale de la dernière décennie et la crise actuelle de l'industrie de la santé induite par la panne d'innovation, particulièrement d'innovations radicales, et par la perte des *blockbusters* ont conforté cette perception des investisseurs et ont amplifié l'aversion pour le risque et le recul du financement externe.

Les enjeux attachés au financement des firmes de biotechnologie santé s'expliquent par deux facteurs : le coût de développement d'une molécule et la longueur de l'espace temporel qui sépare l'invention de la mise sur le marché du produit. Le coût de développement, qui se situe aujourd'hui entre 800 M\$ et 1,2 Mds\$¹⁷, a triplé en l'espace de dix ans¹⁸. La lourdeur de son poids dans le budget R&D trouve son origine dans le taux d'attrition élevé qui caractérise la biotechnologie santé. Il faut en effet cribler en moyenne 10 000 molécules pour

15. Sadi N.-E., 2014, « Les biotechnologies Santé : un business model à réinventer », *Expansion Management Review*, (à paraître).

16. Sadi N.-E., 2014, « Biotechnologies de la santé : un business model en pleine mutation », *Harvard Business Review*.

17. ANRT/IFRI. 2006, Synthèse sur les réseaux mondiaux d'innovation dans l'industrie pharmaceutique.

18. Campart S. et Pfister E., 2008, « Course technologique et valeur boursière : Une étude d'événements basée sur l'industrie pharmaceutique », *Revue économique*, SPUR, Vol. 59, n° 2 (mars), pp. 307-329.

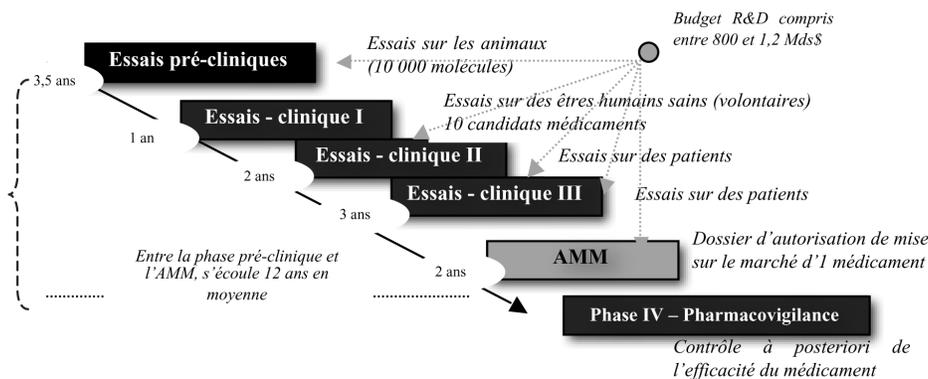
**LE FINANCEMENT DES FIRMES DE BIOTECHNOLOGIE SANTÉ
UN ENJEU ÉCONOMIQUE ET FINANCIER CENTRAL**

obtenir 10 molécules prometteuses (candidats médicaments), dont une seule devient un médicament commercialisable. Ce coût est aggravé par les dépenses relatives aux investissements (en équipements et infrastructures spécifiques) nécessaires au criblage qui représente en moyenne la moitié du coût de développement.

Le cycle de vie d'un médicament est en effet lent au sens où la durée qui sépare l'invention de la mise sur le marché d'un candidat médicament est comprise entre 12 et 15 ans¹⁹. Cette lenteur s'explique par les multiples phases qui jalonnent le processus d'innovation comme le montre la figure 2 :

Ce cycle exige, à chaque phase de développement, la mobilisation de ressources en infrastructures spécifiques, en particulier dans les phases de développement clinique, en capital humain et en capitaux financiers. Cette exigence processuelle est problématique dans la biotechnologie santé, car rarement les petites firmes réunissent l'ensemble des ressources permettant de mener à bien, de façon isolée, l'ensemble du cycle de vie d'un médicament²⁰. Ces spécificités du cycle de vie d'un médicament permettent de mieux appréhender les contraintes financières que rencontrent les firmes de biotechnologie santé.

Figure 3 – Cycle de vie d'un médicament



Source : Données recueillies du LEEM, 100 questions que l'on nous pose, 2012/ et de la FDA.

19. DiMasi J., Hansen R. and Grabowski H., 2003, "The price of drug development costs", *Journal of Health Economics*, 22, pp. 151-185.

20. Sultan-Taieb H., 2007, « Le rôle des alliances inter-entreprises dans les stratégies des entreprises d'innovation des entreprises du secteur bio-pharmaceutique », LEG, UMR CNRS 5118, Université de Bourgogne.

À chaque phase, le risque de remise en cause de processus est élevé. Il suffit pour cela que le candidat médicament n'apporte pas la preuve de son efficacité. Nasica et Dufour (2010) confirment ce risque en affirmant que 30 à 35 % des produits qui ont franchi le cap de la phase de conception ne réussiront jamais à s'imposer sur le marché.

Sur 10 000 molécules testées en phase pré-clinique, 10 candidats médicaments passent en phases cliniques I, II et III et 1 seul médicament atteint la phase de l'AMM.

La figure 3 nous montre en effet que l'activité de ces firmes ne commence à générer du cash-flow qu'au terme d'un long et périlleux processus d'innovation. Le cash-flow d'appoint généré dans les phases de développement par des activités annexes ne peut pas être à lui seul une alternative sérieuse au recours à des sources de financement externes (financements institutionnels, marchés financiers...) et, un facteur d'attraction des investisseurs. Aujourd'hui, les petites firmes de biotechnologie santé sont incitées par ces difficultés à déployer en effet des activités périphériques à la R&D par la reconfiguration de leur business model initial dans le sens de la mixité de l'activité. Le choix s'oriente souvent vers des activités de services innovants génératrices de cash-flow sur le court terme. Il est également très courant dans cette industrie que les firmes, en particulier celles n'ayant pas atteint la taille critique, s'insèrent dans des réseaux d'acteurs *via* des alliances stratégiques pour, notamment faire face à la saturation de ressources ou encore cèdent des droits exclusifs d'utilisation d'une ou plusieurs de leurs technologies (commercialisation de la propriété intellectuelle).

2. Le financement de la R&D en biotechnologie : un défi ardu

2.1 Un financement adapté, en volume et en nature, aux différentes phases du cycle de vie d'un médicament

Le financement des projets technologiques obéit à une logique façonnée par les niveaux successifs de l'incertitude et des risques qui jalonnent le cycle de vie d'un médicament. Dans les firmes de biotechnologie santé, les contraintes d'accès au financement externe se desserrent en effet au fur et à mesure que le produit progresse avec succès dans le pipeline. Un produit en phase clinique II ou III offre en effet plus de visibilité sur son potentiel de croissance qu'un produit en phase précoce, dont la preuve de concept ou la preuve de faisabilité (essais pré-cliniques) est en cours de construction dans le processus d'innovation.

**LE FINANCEMENT DES FIRMES DE BIOTECHNOLOGIE SANTÉ
UN ENJEU ÉCONOMIQUE ET FINANCIER CENTRAL**

Le financement à l'amorçage de l'innovation, est généralement assuré par du capital de proximité (économies, contribution de la famille, des amis...) réuni par les fondateurs, par des aides et des soutiens publics à l'innovation (CIR, subvention concours création, aides remboursables à taux nul ANVAR...) et, par le recours, aujourd'hui, au *crowdfunding*²¹. Le financement bancaire classique n'est pas accessible à ce stade, car d'une part non adapté à des projets technologiques dont la durée de développement dépasse les 12 ans et, d'autre part, le patrimoine de la petite firme de biotechnologie en création est fortement dominé par des actifs invisibles (capital humain, capital innovation...)²² n'offrant que peu de garanties tangibles. Il en est de même du financement par les marchés financiers. La petite firme de biotechnologie n'a ni les ressources et ni le désir d'affronter les exigences réglementaires et les contraintes financières boursières. Le recours aux marchés financiers se pose avec acuité cependant en phase de croissance et, en particulier à la sortie des capital-risqueurs.

C'est seulement dans un second temps, qualifié de « 1^{er} tour de table », qu'interviennent les capital-risqueurs. Ces investisseurs en fonds propres ont un statut particulier au sens où leur sortie est souvent accompagnée par une restructuration du capital de la firme de biotechnologie. Ce changement est induit, soit par le rachat (ou la fusion) de la firme par un grand laboratoire pharmaceutique ou par une firme de biotechnologie concurrente de taille critique, soit par une opération de LBO ou d'introduction en bourse. Leur sortie est également organisée par des opérations de commercialisation par la firme de sa propriété intellectuelle.

Le 1^{er} tour de table est suivi par la suite de plusieurs autres tours de table, soit avec les capital-risqueurs en place, soit avec de nouveaux investisseurs qui acceptent de s'impliquer dans le projet sous forme de capital développement. Ces tours de table sont souvent en lien avec les multiples phases du processus d'innovation. C'est ainsi qu'on rencontre des tours de table en phase préclinique, en phases cliniques I, II et III, ou encore en phase d'AMM... En phase de croissance, la levée de fonds par la firme de biotechnologie santé aura lieu via les marchés financiers : dans le cadre d'opérations d'augmentation de capital social ou d'émission d'emprunts obligataires convertibles en actions. Le recours à l'endettement bancaire classique devient possible dans cette phase au sens où la firme de biotechnologie a entamé la commercialisation de son produit et s'est dotée d'actifs garantissant sa solvabilité.

21. Sadi N.-E., Kermiche L. & Theodosiou M., 2014, « Le crowdfunding à la rescousse des start-ups de biotechnologie », *Harvard Business Review*.

22. Sadi N.-E., 2014, « Les avantages stratégiques de la divulgation volontaire sur le capital immatériel des firmes de biotechnologie santé », *Revue Internationale de Gestion (Québec)*.

2.2 Le financement des biotechnologies santé en France : instabilité et incertitude

Les aides et soutiens publics à l'innovation montrent leur limite au regard de l'amplification de plus en plus croissante des coûts de la R&D et de l'intensité des exigences de la course technologique mondiale. Les sources de financement institutionnelles ont également tendance, en particulier depuis la crise de 2008, à devenir d'accès difficile aux petites firmes de biotechnologie santé.

Les dispositifs d'aide et de soutien financiers publics à l'innovation, qui représentent en France 27,5 % dans le financement total de la R&D, commencent en effet à montrer leur limite au regard, notamment, de l'envole des coûts de la R&D, des effets peu visibles et des règles du jeu imposées par les compétiteurs dans la course technologique mondiale qui investissent des capitaux colossaux dans la R&D en biotechnologie santé (États-Unis, Allemagne, Royaume-Uni, Chine, Russie...). Cette tendance est confortée par le poids grandissant du déficit et de la dette publics qui contraignent de nombreux pays européens, dont la France, à mettre en œuvre des politiques structurelles de réduction des dépenses publiques. En France, le ratio dette publique/PIB dépasse en effet les 80 % et les mesures de réduction des dépenses publiques sont déjà à l'œuvre. Ce contexte de crise budgétaire nourri des craintes, particulièrement dans les petites firmes innovantes en phase d'amorçage de l'innovation, sur les risques d'un durcissement des conditions d'éligibilité à ces dispositifs, voire sur la disparition de certains dispositifs. Alma Consulting (2012) nous révèle qu'en France 24 % des firmes innovantes craignent la disparition dans les années à venir d'un dispositif majeur de financement de l'innovation, le CIR (47 % des firmes françaises de moins de 10 salariés utilisent ce dispositif) et 21 % craignent la réduction des dépenses éligibles à ce dispositif. En Europe, les crédits publics à l'innovation connaissent déjà des réductions estimées à 4 % avec des pointes dans certains pays, comme l'Espagne et le Portugal, où la baisse prévue avoisine les 45 %²³.

Les aides et soutiens financiers comportent également des conditionnalités souvent difficilement assumées par les petites firmes de biotechnologie santé. Certaines aides sont en effet assorties de contraintes structurantes, en particulier l'aide d'Oséo-Anvar qui est subordonnée à des conditions de niveau de capital social apporté par les fondateurs. Cette aide étalée dans le temps n'est versée totalement à la firme qu'en présence d'un capital social jugé suffisant eu égard à

23. Alma Consulting, 2013, baromètre 2012.

**LE FINANCEMENT DES FIRMES DE BIOTECHNOLOGIE SANTÉ
UN ENJEU ÉCONOMIQUE ET FINANCIER CENTRAL**

l'ambition du projet R&D et à l'importance du coût de développement de la technologie. C'est le cas également de la subvention du Ministère de la Recherche qui est plafonnée à la moitié des dépenses associées à l'innovation. La couverture du reliquat de ces dépenses relève en conséquence du capital social de proximité (économies, famille, amis...) mobilisé par les fondateurs²⁴.

Le financement privé de l'innovation a connu un certain recul depuis la crise de 2008. Le comportement des investisseurs privés est empreint de prudence dans l'accompagnement des projets technologiques, particulièrement les projets en phase d'amorçage où les perspectives de croissance future sont difficilement lisibles au regard, notamment de l'incertitude qui les caractérise. Les investisseurs privés jugent les projets technologiques : budgétivores en coûts de développement, très risqués et ne générant pas ou peu de rentabilité convenable à un horizon court. La levée de fonds par les firmes de biotechnologie n'a pas dépassé en 2010 les 432 M€ et la capitalisation boursière des 24 firmes cotées en France n'a pas excédé en 2011 les 4,3 Mds€ et est accompagnée d'une stagnation des IPOS. Le financement issu du capital-risque a chuté de 56 % sur la période 2008/2009 (il est passé de 151 M€ en 2008 à 65 M€ en 2009) et le nombre de firmes ayant bénéficié de ce mode de financement a diminué de 24 % sur la période 2007/2009²⁵. Cette tendance persiste en 2010 et 2011 où le financement en fonds propres par capital-risque a diminué de 60 millions d'euros (il est passé de 113 M€ en 2010 à 53 M€ en 2011), soit une baisse de -53 %²⁶. Dans ce contexte, le financement privé a tendance à devenir de plus en plus sélectif au sens où il s'oriente nettement vers les leaders sectoriels et vers les firmes, dont le projet technologique a atteint un certain degré de maturité, notamment au plan de la preuve de faisabilité (tels que les essais chez l'animal), voire plus encore où une première évaluation clinique chez l'homme a déjà été obtenue avec succès (phase clinique I ou II). Dans les biotechnologies santé, 82 % des fonds levés sont en effet concentrés en effet sur 20 % des firmes²⁷.

Ce comportement craintif des investisseurs est nourri par la forte mortalité des projets de R&D, particulièrement en phase d'amorçage, et par un business model fluctuant et peu rassurant sur la maîtrise des risques et sur une rentabilité

24. Brenet P, 2005, Le financement de l'amorçage dans les entreprises technologiques incubées, IVe Congrès de l'Entrepreneuriat, Paris, 24-25 novembre.

25. France Biotech, France Biotech dévoile les résultats de son étude, 2010.

26. France Biotech, Panorama des sciences de la vie, 10^e édition, 2012.

27. Beyrond Bordes – Global Biotechnology Report 2011 – Ernst & Young.

convenable sur le court terme²⁸. Ce recul du capital-risque est amplifié aujourd'hui par les contraintes à la sortie que rencontrent les capital-risqueurs. La faiblesse des fusions-acquisitions et des introductions en bourse dans l'industrie des biotechnologies santé réduisent considérablement en effet les possibilités de retrait des capital-risqueurs. Notons, toutefois, qu'en 2012, le financement tous modes confondus (capital-risque, IPO, refinancement...) a connu une certaine embellie avec une hausse de +27 % en passant la barre des 364 M€. Dans cette embellie, fortement dominée par les introductions en bourse pour 59 % (8 IPOS), le capital-risque ne représente que 14 %, soit tout juste 138 M€ investis dans des firmes de biotechnologie santé²⁹.

Discussion et conclusion

Ce travail a permis d'identifier les facteurs qui expliquent la contrainte de financement des firmes de biotechnologie santé. La trajectoire spécifique, les risques et les incertitudes qui jalonnent le cycle de vie d'un médicament sont au centre de cette problématique. Cette contrainte est vécue avec acuité par ces firmes depuis la crise de 2008. La crise a en effet amplifié la frilosité qui caractérise l'investissement privé en France. Aujourd'hui, le comportement de l'investisseur devient dans cette industrie de plus en plus sélectif au sens où les stratégies d'investissement qui en découlent s'orientent vers les firmes qui recèlent des assurances sur la maîtrise des risques inhérents à l'innovation et un pipeline renfermant des molécules en phase de développement clinique II ou III, dont le potentiel de croissance est quasi-palpable et lisible à moyen terme.

Les aides et les soutiens publics à l'innovation jouent un rôle indéniable dans l'amorçage de l'innovation dans les biotechnologies santé et aussi celui d'effet de levier et de signal crédible mobilisateur de l'investissement privé dans les activités complexes à risque. Cependant, ces aides et ces soutiens s'avèrent aujourd'hui, sous l'effet de multiples facteurs, notamment le coût grandissant de la R&D, les pressions de la compétition technologique internationale, le retard accusé par la France dans cette industrie par rapport à ses principaux concurrents européens (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne...), inadaptés et insuffisants au regard de ces contraintes et des défis à relever dans la course technologique mondiale. Le poids et les contraintes du déficit et de la dette publics sur les grands équilibres financiers de l'État augurent également d'un durcissement des politiques publiques de promotion de l'innovation par des soutiens financiers.

28. PwC, 2011, La Biotech réinventée. Et maintenant, que faites-vous ?, 2011, p. 911.

29. France Biotech, 2013, France Biotech présente les résultats de son étude annuelle, « Panorama des sciences de la vie 2012 », juin.

**LE FINANCEMENT DES FIRMES DE BIOTECHNOLOGIE SANTÉ
UN ENJEU ÉCONOMIQUE ET FINANCIER CENTRAL**

Dans un tel contexte, le financement apparaît nettement comme un enjeu central tant dans la maturation (en taille et en approches thérapeutiques innovantes) de l'industrie des biotechnologies santé en France que dans la réussite des projets technologiques. La petite firme de biotechnologie santé est invitée dans une telle perspective à déployer des stratégies de lutte contre la saturation des ressources tant technologiques que financières. De telles stratégies pourraient être orientées vers :

- l'insertion de la firme dans systèmes d'acteurs via des alliances stratégiques en visant la complémentarité et la mutualisation des ressources et des risques. Le jeu d'alliances permet en effet à cette industrie dominée à hauteur de 94 % de PME³⁰ d'accéder à des ressources manquantes et à réaliser des économies par la diminution des coûts de transaction et d'organisation ;
- dans cette industrie composée de plus 94 % de PME³⁰, les firmes ont besoin, pour innover et défendre leur positionnement stratégique face à la compétition scientifique, de ressources, en particulier techno-scientifiques, qui sont dans leur environnement ;
- la promotion des rapprochements de firmes *via* des opérations de fusions/acquisitions de firmes de biotechnologie santé de type vertical (F&A de firmes positionnées dans la même filière) ou horizontal (F&A entre firmes concurrentes ayant un même positionnement dans la chaîne de valeur sectorielle), mais devraient également s'étendre à d'autres filières à complémentarité avérée, telle que la filière de la Nanomédecine, dont le produit est le résultat de l'interaction de plusieurs disciplines techno-scientifiques (la biologie, la chimie, la recherche clinique...) ;
- l'encouragement de la mobilité internationale des firmes de biotechnologie santé, notamment des rapprochements transnationaux avec des firmes implantées en Europe, aux États-Unis, au Japon, voire dans les pays émergents (BRIC) en vue d'accroître la mobilité internationale des firmes de biotechnologie françaises. L'avantage comparatif des firmes françaises de biotechnologie santé à valoriser dans de tels rapprochements résiderait notamment dans leur potentiel d'innovation de qualité (capital humain et capital innovation), dans l'efficacité avérée des molécules commercialisées sur le marché international, tels que les vaccins et, dans l'écosystème structuré dont elles bénéficient³¹ ;

30. LEEM, 2012, *op. cit.*

31. Sadi N.-E., 2014, M & A intra et intersectorielles : clé de l'expansion biotech, *Biotech Finances*, p. 813.

– la recherche de sources de financement innovantes. C'est le cas aujourd'hui du *crowdfunding*. Le financement participatif (ou financement par les particuliers) serait dans ce contexte une source de financement de consolidation, salutaire à de nombreuses start-ups en panne de financement. Le *crowdfunding* est aujourd'hui perçu comme un instrument au service de l'innovation, de lutte contre la délocalisation de la connaissance technoscientifique et de promotion de l'entrepreneuriat.

Dans une telle perspective, le rôle des pouvoirs publics est crucial. Leur rôle consisterait en l'occurrence à mettre en place les dispositifs et les mécanismes favorisant le déploiement par les petites firmes de biotechnologie santé de stratégies de lutte contre la saturation de ressources, en particulier financières. Le développement de cette industrie de l'économie de la connaissance est également pour la France un enjeu économique et social, voire géostratégique, central dans la course technologique mondiale au leadership dans le domaine des sciences de la vie.