



# LE SECTEUR FRANÇAIS DES BIOTECHNOLOGIES<sup>1</sup>

Décembre 2003

Sous la Direction de Pierre KOPP  
Professeur à l'université de Panthéon-Sorbonne (Paris 1)

[pkopp@univ-paris1.fr](mailto:pkopp@univ-paris1.fr)

Avec le soutien de



---

<sup>1</sup> Etude réalisée avec la collaboration de Thierry Laurent, Professeur à l'université d'Evry, Farid Bouzidi, PhD, MBA, EM-Lyon (dans le cadre de son stage de fin de MBA au sein de France Biotech), Bernard-Henri Nicot, SIRIUS et du Réseau FTEI – France Technopole Entreprises et Innovation  
Philippe Cramer, Vice-Président de France Biotech a apporté un soutien précieux en fournissant les données financières de la quatrième partie.

## REMERCIEMENTS

*Nous tenons à remercier les entreprises ayant répondu à l'enquête annuelle 2003, les relais régionaux, technopoles et incubateurs qui nous ont aidé à diffuser le questionnaire, ainsi que le Comité de Pilotage du Panorama et de l'Observatoire des Biotechnologies.*

*Ce Comité de Pilotage regroupe des membres de France Biotech, France Technopole Entreprises et Innovation, le CNRS et la Caisse des Dépôts et Consignations (CDC PME). L'étude présentée ici est appelée à être actualisée chaque année, de façon à étudier le développement de l'industrie des biotechnologies en France et en Europe.*

### Composition du Comité de Pilotage

Philippe Cramer, Molecular Cytogenetics Lab., France Biotech

Jérôme Danthez, FTEI

Angelita de Francisco, France Biotech

Denis Lucquin, Sofinnova Partners, France Biotech

Alain Monfret, CDC-PME

Jean-François Mouney, Genfit, France Biotech

Daniel Pardo, CNRS

Etienne Vervaecke, Eurasanté, FTEI

## PREAMBULE METHODOLOGIQUE

Le présent rapport est consacré à l'étude de la situation des entreprises de biotechnologies en France en 2002. La définition conventionnelle de la biotechnologie adoptée par l'OCDE est "l'application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et services". De fait, l'industrie des biotechnologies comprend des entreprises qui développent des activités allant bien au-delà de cette définition. Ainsi, dans le domaine de la santé humaine, qui regroupe une part importante de l'activité des entreprises de biotechnologies, celles-ci développent aussi bien des médicaments et produits thérapeutiques relevant des techniques des sciences de la vie et dont la production nécessite le recours à des organismes vivants ou leurs composants cellulaires, que des médicaments relevant de la chimie de synthèse mais dont la conception fait appel à des outils biotechnologiques.<sup>1</sup> Dans le même esprit, la convergence d'un grand nombre de disciplines et de nouvelles technologies et l'émergence de pans entiers d'activités nouvelles, telles les bionanotechnologies, sont constitutives de l'industrie des biotechnologies. Nous verrons ci-après comment cette difficulté de définition du périmètre d'étude a été résolue sans se référer à une définition stricte des biotechnologies.

Notre étude comprend en effet quatre parties distinctes qui s'appuient sur quatre types différents de sources.

La **première partie** est consacrée à l'environnement international des biotechnologies françaises et repose sur les différentes notes de conjonctures produites sur le secteur. Il s'agit de faire le point sur la conjoncture internationale et notamment sur les conséquences de l'éclatement de la bulle financière qui a largement affecté la bonne marche du secteur depuis deux ans.

La **seconde partie** est strictement consacrée au secteur français des biotechnologies et constitue ce que nous appelons le « *Panorama des biotechnologies en 2002* ». Ce Panorama est appelé à être actualisé chaque année à l'aide des données les plus récentes. Le Panorama est le fruit d'une enquête originale très fiable du point de vue statistique.

Afin de disposer d'une base solide, nous avons en effet mené une enquête directe par questionnaire auprès d'un large groupe de sociétés de biotechnologies, ou se définissant comme telles, sans nous référer de manière stricte à une définition existante. L'échantillon étudié est celui des entreprises répondant aux critères d'inclusion suivants :

- Exercer une **activité dans les sciences de la vie** en France ;
- Réaliser **des dépenses de recherche représentant au moins 15% des charges totales** engagées par l'entreprise au titre de l'exercice étudié.
- Constituer une **entité juridique indépendante**, c'est-à-dire que l'entreprise ne doit pas être une division d'un laboratoire pharmaceutique, d'un groupe industriel ni une filiale de commercialisation d'une entreprise de biotechnologie non française.

---

<sup>1</sup> Exemple : une cible cellulaire nouvelle, non utilisée jusqu'ici.

L'enquête 2003 a été menée entre juin et septembre 2003 et le questionnaire adressé à plus de 300 entreprises. 113 entreprises ont répondu, 92 sociétés répondant aux critères adoptés pour définir le périmètre de l'enquête ont été retenus. Bien que les questionnaires aient été inégalement renseignés, l'échantillon peut être considéré comme représentatif.

Afin de respecter la confidentialité garantie aux entreprises nous ne mentionnons le nom des sociétés qu'avec leur accord. De même, tous nos résultats sont exprimés en pourcentage, puisque nous ne disposons a priori des réponses que de 50% des entreprises du secteur. Nous ne nous livrons qu'à de rares extrapolations en soulignant leur danger. Notre travail s'inscrit toutefois dans le sens des autres estimations actuellement disponibles<sup>1</sup> qui convergent pour recenser un nombre total d'environ 260 entreprises en France employant 4500 personnes.

Le Panorama porte donc sur les entreprises françaises de biotechnologie c'est-à-dire sur le secteur des biotechnologies. Il ne faut pas confondre cette approche avec une étude de filière<sup>2</sup>, concept différent du secteur. Une filière retrace l'ensemble des échanges inter-entreprises depuis la production des matières premières jusqu'à la vente au détail. Par exemple, la filière pharmaceutique décrit l'ensemble des activités qui vont depuis la recherche fondamentale jusqu'à la vente en pharmacie. A contrario, l'approche sectorielle se centre exclusivement sur le segment d'activité considéré. L'impact des biotechnologies ne se réduit pas à l'activité de ses entreprises. Il conviendrait de tenir compte de l'ensemble des effets induits en amont et en aval. Toutefois, les études de filières sont beaucoup plus complexes à mener. Dans l'état actuel des connaissances (limité) concernant les biotechnologies, l'étude sectorielle constitue une étape indispensable.

La **troisième partie** offre une perspective de comparaison internationale et repose sur la compilation des données collectées dans les rapports consacrés aux biotechnologies (Ernst & Young, Burrill, réseau DREE - Direction des Relations Economiques Extérieures, etc.). Ces données sont difficiles à vérifier et leur degré de compatibilité sujet à caution. En effet, d'un pays à l'autre le périmètre des biotechnologies change. Certaines sociétés sont comprises dans les biotechnologies pour un premier rapport et exclues pour un autre. Les critères d'inclusion varient donc d'une source à l'autre et d'un pays à l'autre. Dans ces conditions, le lecteur ne doit pas prêter une attention excessive aux comparaisons entre deux pays. En revanche, les comparaisons entre blocs (Europe versus Etats-Unis) sont probablement plus fiables. Toutefois, afin d'améliorer la qualité des comparaisons entre pays, nous avons re-traité nous-mêmes la liste des entreprises de biotechnologies en Europe fournie par la banque ABN AMRO en essayant de respecter un même critère d'inclusion. Il est donc probable que les comparaisons entre pays livrés (parcimonieusement) dans ce rapport soient plus fiables que la moyenne. Toutefois, en l'absence d'un véritable travail d'unification statistique, mené au niveau européen, cet essai reste discutable.

---

<sup>1</sup> Décomptes réalisés par France Biotech, le Ministère de la Recherche ou Ernst & Young

<sup>2</sup> L'étude commanditée par le ministère de la Jeunesse, de l'Education et de la Recherche, sous la direction de Stéphane Lhuillery et rapportée par la note Recherche 03.01 septembre s'intéresse «aux entreprises de biotechnologie, c'est-à-dire dont l'activité est directement ou indirectement liée à l'élaboration de produits ou l'utilisation de procédés de biotechnologie ». Le terme « indirectement » indique qu'elle porte donc sur la filière et non sur le secteur des biotechnologies. C'est pourquoi l'auteur recense, selon cette définition, 625 entreprises et 125 000 salariés dans les biotechnologies. On s'étonnera toutefois que le tableau de la page deux recensant les « créations annuelles d'entreprises de biotechnologie de 1980 à 2001 » donne un nombre cumulé de 482. Ainsi, à supposer qu'aucune entreprise créée n'ait fermé depuis, il n'y aurait que moins de 500 entreprises de biotechnologie et non 625..... Mais sans doute s'agit-il cette fois-ci des entreprises de biotechnologie « au sens strict ». Bref, l'étude en question converge vers nos résultats, en prenant compte la mortalité des entreprises, il y a moins de 500 entreprises dans le secteur des biotechnologies, une fois ce dernier correctement défini, et moins de 4500 personnes y sont employées.

La **quatrième partie** est exclusivement consacrée au financement des biotechnologies. Elle nous offre l'occasion de présenter non seulement les données les plus récentes décrivant le financement privé des biotechnologies, mais aussi les efforts publics en la matière. Pour réaliser ce projet nous avons bénéficié du travail de Philippe Cramer, Vice-Président de France Biotech, qui a récolté les données directement auprès des entreprises et des investisseurs.

Notre étude, et notamment, le « *Panorama des biotechnologies 2002* » constitue une avancée significative vers la mise à disposition des acteurs du secteur et des décideurs publics d'un outil fiable, décrivant le secteur de manière suffisamment précise pour faciliter la discussion et éclairer la prise de décision.

**PREMIERE PARTIE**  
**L'ENVIRONNEMENT INTERNATIONAL**

## 1. INTRODUCTION

L'activité des entreprises de biotechnologie françaises est très largement influencée par la conjoncture internationale. Trois facteurs entrent en jeu.

Premièrement, la biotechnologie est une industrie qui fonctionne grâce à des réseaux internationaux et où les firmes entretiennent de nombreux accords de partenariat. En conséquence, les difficultés des unes affectent directement les autres.

Deuxièmement, l'industrie des biotechnologies vise des marchés mondiaux (comme celui des médicaments), elle est donc particulièrement exposée aux mauvais résultats macroéconomiques internationaux.

Troisièmement, les biotechnologies obtiennent leurs financements auprès d'investisseurs spécialisés opérant à une échelle mondiale. Lorsque les fonds viennent à manquer ou que la confiance s'érode, c'est l'ensemble du secteur qui est touché.

On se rappelle que l'année 2000 avait été une excellente année pour les biotechnologies. On avait pu observer des progressions importantes des principaux indices boursiers du secteur : +34% pour le Biocentury (BC) Europe , +92% pour le BC London<sup>1</sup> Les Indices Biocentury avaient largement surperformé l'indice phare des marchés en forte croissance, le NASDAQ, qui a perdu près de 40% en 2000. Cette surperformance de l'industrie biotechnologique était probablement le fait d'un très grand nombre d'introductions en bourse ou IPO<sup>2</sup> (environ 100) qui, au total, ont permis aux entreprises du secteur de lever environ US\$ 8700 millions de capitaux.

Au cours des années suivantes en revanche, les sociétés de biotechnologies ont souffert de la morosité de l'économie mondiale. 2002 a été de plus une année de changement avec des réévaluations et des restructurations qui ont touché toute l'industrie biotechnologique. Le secteur des biotechnologies est devenu beaucoup plus agressif et concurrentiel du fait de la raréfaction des investissements.

On a cependant enregistré une progression de 28% des ventes au sein du top 20 mondial, 26 nouveaux médicaments issus des biotechnologies ont été autorisés par la FDA (32 en 2001), 34 autorisés par l'EMA (31 en 2001).

En 2002, le montant total des transactions dans le cadre de partenariats est de l'ordre de US\$ 7500 millions. Les niveaux sont similaires à ceux de 2001 et l'internationalisation s'accroît.

---

<sup>1</sup> Le BC Europe est composé des 20 vingt plus grandes compagnies de biotechnologies d'Europe continentale. Le BC London est composé des 14 plus grandes compagnies de biotechnologie de Grande Bretagne. Le BC 100 est composé des 100 plus grandes compagnies de biotechnologies mondiales. Amex Pharma est le principal indice des sociétés pharmaceutiques aux Etats-Unis. S&P : Standard & Poors : indice des 500 principales valeurs américaines de la bourse du New York Stock Exchange (NYSE). DJ 30 : indices des 30 principales compagnies du NYSE. FTSE 100 : indice des 100 principales compagnies du London Stock Exchange

<sup>2</sup> "IPO : Initial Public Offering" ou introduction d'une entreprise sur le marché boursier.

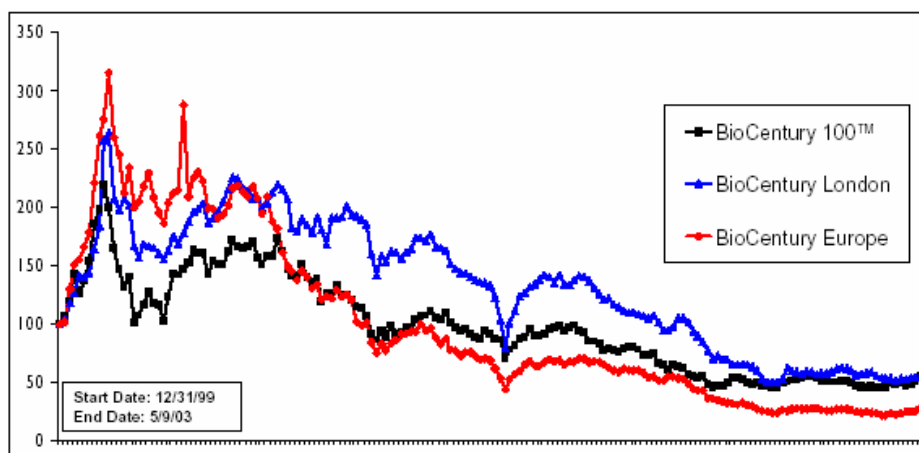
Aux Etats-Unis, la biotechnologie bénéficie, en 2002, d'une manne providentielle grâce au programme de lutte contre le bioterrorisme Bioshield, doté de US\$ 6 milliards. Mais dans le même temps, l'affaire Imclone (le titre a perdu 75% de sa valeur en 1 mois) et le marasme boursier ébranlent l'ensemble du secteur, qui chûte brutalement du sommet atteint en 2000.

L'écart entre la capitalisation boursière des sociétés et leur valeur intrinsèque réelle n'a sans doute jamais été aussi important qu'en 2002. Certaines sociétés voient même leur capitalisation boursière reculer et devenir très inférieure au total de l'actif, avec des valeurs nominales inférieures à US\$ 5.

## 2. LES CONSEQUENCES DE L'EXPLOSION DE LA BULLE FINANCIERE

L'explosion de la bulle spéculative sur la haute technologie en 2000 a touché le secteur des biotechnologies en 2001 et 2002. Les investisseurs ont alors déserté ce secteur. Les indices Biocentury suivent le repli de l'indice Nasdaq en 2001, et sous-performent le NASDAQ d'environ 80% en 2002. Les indices Biocentury les plus touchés sont les indices d'Europe continentale et de Grande-Bretagne qui perdent respectivement 62% et 57%, en 2002. Ce très net repli des indices biotechnologiques est corrélé avec un effondrement des levées des capitaux par IPO, avec un total mondial de seulement US\$ 400 millions en 2001 et US\$ 250 millions en 2002.

*Les indices boursiers de la biotechnologie et de la pharmacie*



Source : Biocentury

### 2.1. Ralentissement des investissements dans le secteur des biotechnologies

Les investissements dans le secteur de la biotechnologie ont très fortement ralenti durant ces trois dernières années (2000-2002), mais rebondissent en 2003. En effet, après une année record en 2000, avec environ US\$ 37000 millions, les investissements ont diminué de pratiquement 50% en 2001 et de 30% en 2002 pour reculer à US\$ 11500 millions, mais reprennent fortement en 2003 avec +68% pour atteindre US\$ 19290 millions. La majeure partie des investissements, plus de 80%, s'effectue aux Etats-Unis et la reprise observée en 2003 est limitée à l'Amérique du Nord. La part relative de l'Europe par rapport aux Etats-Unis est passée de 16% en 2001 à 10% en 2002, en repli de près de 50%, et l'industrie des biotechnologies européenne ne récupère toujours que 13% du total des investissements en 2003.

*Les investissements dans la biotechnologie mondiale*

<b>\$ Million</b>	<b>Total Mondial</b>	<b>Total U.S. + Europe</b>	<b>U.S.A</b>	<b>E.U</b>	<b>% Europe vs U.S</b>
2003	19 290	17 922	15 429	2 493	13%
2002	11 455	10 629	9 567	1 061	10%
2001	16 213	14 854	12 480	2 374	16%
2000	37 417	35 733	30 047	5 686	16%

Source : Biocentury (31/12/03)

En 2000, les levées de fonds, lors des IPO, des augmentations de capital (Follow-on) et autres, représentaient 87% du total des capitaux levés dans le monde (13% pour le capital risque). Cette part est tombée à 69% en 2002, puis remonte à 81% en 2003.

En particulier, le nombre d'IPO et donc les montants levés lors des IPO s'effondrent (-97%) entre 2000 et 2002, passant de US\$ 8700 à US\$ 251 millions, et reprennent en 2003 (US\$ 506 millions levés) sans toutefois encore retrouver les niveaux de 1999-2000. Les levées de fonds secondaires (Follow-on) suivent les mêmes tendances.

Les investissements réalisés par le capital-risque, ou « venture », ont moins souffert que les IPO. La baisse des investissements en capital-risque dans les biotechnologies n'est que de 25% entre 2000 et 2002 et la tendance à la baisse s'inverse en 2003.

*Part relative des différentes sources de financement - 1*

<b>\$ Million</b>	<b>Total Mondial</b>	<b>IPO+Follow on+autres</b>	<b>% of total</b>	<b>Venture</b>	<b>% of total</b>
2003	19 290	15 579	81%	3 712	19%
2002	11 455	7 852	69%	3 603	31%
2001	16 213	11 870	73%	4 343	27%
2000	37 417	32 643	87%	4 774	13%

Source : Biocentury (31/12/03)

*Part relative des différentes sources de financement - 2*

<b>\$ Million</b>	<b>Venture</b>	<b>IPO</b>	<b>Follow-On</b>	<b>Other</b>	<b>Total Mondial</b>
<b>2003</b>	<b>3 712</b>	<b>506</b>	<b>3 812</b>	<b>11 261</b>	<b>19 290</b>
<b>2002</b>	<b>3 603</b>	<b>251</b>	<b>1 000</b>	<b>6 601</b>	<b>11 455</b>
<b>2001</b>	<b>4 343</b>	<b>408</b>	<b>4 050</b>	<b>7 412</b>	<b>16 213</b>
<b>2000</b>	<b>4 774</b>	<b>8 683</b>	<b>11 152</b>	<b>12 808</b>	<b>37 417</b>

Source : Biocentury (31/12/03)

Le capital-risque occupe une place prépondérante dans le financement du secteur biotechnologique en Europe. Il représente en effet en 2003 32% du total des investissements européens dans les biotechnologies, le « venture » américain ne représentant que 18% du total des investissements aux USA en 2003. Autrement dit, l'Europe souffre de l'absence d'un marché boursier unifié et de taille conséquente.

*Le financement des biotechnologies - Comparaison US-Europe (2003)*

<b>Type</b>	<b>Total</b>	<b>U.S.A</b>	<b>Europe</b>	<b>%Europe/total</b>
Venture	3 712	2 740	790	21%
IPO	506	483	19	4%
Follow-on	3 812	2 949	407	11%
Other	11 261	9 257	1 278	11%
<b>Total</b>	<b>19 290</b>	<b>15 429</b>	<b>2 493</b>	<b>13%</b>

*Source : Biocentury (30/12/03)*

## 2.2. Des restructurations en cours

L'année 2001 fut une année de forte activité en terme de fusion-acquisitions. En effet, quatre fusions-acquisitions ont dépassé le milliard de dollars (méga-fusions), la plus importante étant l'acquisition d'Immunex par Amgen pour US\$ 16900 millions.

En revanche, on n'observe aucune méga-fusion en 2002 tandis que le nombre de fusions-acquisitions a chuté de 33%. Le montant total des opérations s'est effondré de 85%, passant à US\$ 4.000 millions en 2002.

<i>Fusions-acquisitions</i>			
	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>variation</b>
Deals > US\$10 millions	40	27	-33%
Montant total(US\$ millions)	26 687	3 960	-85%
Montant moyen	667	147	-78%
Mont. Moyen Immunex exclu	251	147	-41%

*Source : Thomson Financial*

L'année 2003 s'annonce plus active que 2002 en termes de fusions-acquisitions. En effet, voici quelques exemples de fusions récentes :

### *US \$ millions*

6 700	Fusion Idec-Biogen
2 400	Acquisition de Scios par Johnson & Johnson
1 600	Fusion NPS-Enzon
600	Acquisition de Sangstat par Genzyme
44	Acquisition de Zentaris par Aeterna
32	Acquisition de Cell Pathways par OSI Pharmaceuticals

Le bilan des fusions-acquisitions du premier semestre 2003 fait apparaître un montant de l'ordre de US\$ 12000 millions et trois méga-fusions. Du fait de la baisse des marchés boursiers, la concentration dans ce secteur est repartie et semble s'accélérer. Le montant des fusions acquisitions, à mi- 2003, est trois fois plus important que le montant total des deals de l'année 2002 et semble

revenu au niveau de 2001, avec 50% du montant total de l'année 2001 pour les six premiers mois 2003.

Les éléments de reprise observés au troisième trimestre 2003 et la reprise d'une forte croissance aux Etats-Unis lors du quatrième trimestre laissent présager un retour à la normale dans le secteur, c'est-à-dire le retour vers la tendance de forte croissance observée durant la seconde partie de la décennie quatre-vingt-dix. Il est à noter que les cycles macro-économiques se font sentir en France avec 6 à 8 mois de décalage par rapport aux Etats-Unis.

\*

\* \*

**DEUXIEME PARTIE**  
**« PANORAMA DES BIOTECHNOLOGIES 2002 »**

## 1. INTRODUCTION

Cette partie du rapport décrit l'industrie des biotechnologies française telle qu'elle ressort de l'enquête menée sur les données 2002.

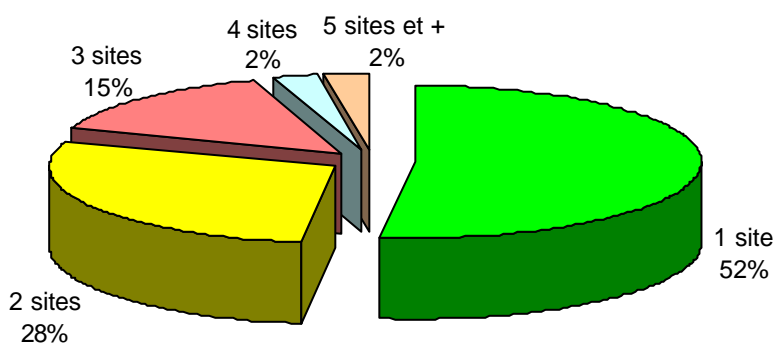
Rappelons qu'un questionnaire a été adressé à plus de 300 sociétés supposées de biotechnologie ; 113 sociétés ont répondu ; 92 d'entre elles ont été incluses dans le périmètre de l'enquête. Ce questionnaire porte sur tous les aspects de la vie d'une entreprise de biotechnologie. Pour des raisons de confidentialité, la présentation des résultats oblitère le nom des sociétés, sauf accord express de celles-ci.

L'hétérogénéité et la jeunesse du secteur français des biotechnologies sont ses principales caractéristiques.

## 2. LES SOCIÉTÉS FRANÇAISES DE BIOTECHNOLOGIES.

La répartition des firmes selon le nombre de sites présente un intérêt certain. On observe que 75% des firmes opèrent sur au moins deux sites. Le questionnaire n'adressant pas la question de la localisation des sites, il n'est pas possible de se prononcer sur le degré d'internationalisation des firmes. On peut seulement supposer que les firmes qui ont plus de cinq sites doivent probablement être internationalisées.

*Nombre de sites sur lesquels opèrent les entreprises de biotechnologie*

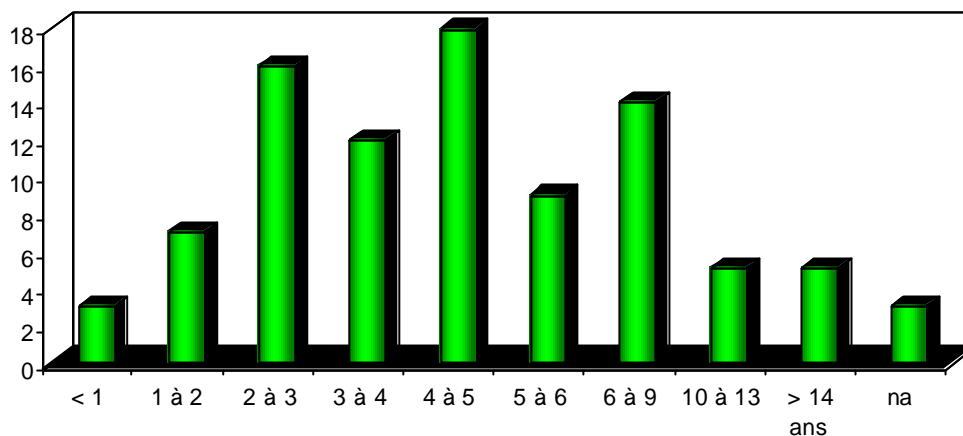


Il semble paradoxal de noter que de nombreuses entreprises âgées de moins de six mois déclarent avoir au moins cinq sites. Cela s'explique sans doute par le fait que les répondants au questionnaire mentionnent leurs différents lieux de travail (université, bureaux, CNRS) comme des sites. Hormis cette remarque, on observe logiquement que les entreprises les plus mûres gèrent simultanément plusieurs sites.

Concernant l'âge des entreprises, notons que plus du tiers des sociétés a entre un et trois ans ; seules 10% ont plus de dix ans. La pyramide des âges ci-dessous démontre toutefois une croissance régulière du secteur. Il semble que sous réserve que l'enquête ait touché la moitié de la

cible, 20 à 40 sociétés se créent dans les années « normales ».

*Pyramide des âges*



Certaines sociétés disparaissent, d'autres fusionnent, ce qui explique la réduction du nombre de sociétés avec l'âge. De plus, il y a vingt ans, le secteur était embryonnaire. Par ailleurs, on observe qu'en 2002 il y a eu une chute de la création d'entreprises, ce qui s'explique soit par la mauvaise conjoncture internationale, soit par la moins bonne visibilité des entreprises naissantes ou encore par un rétrécissement réel du secteur. Les résultats des enquêtes futures permettront d'explorer cette question plus en détail.

Les entreprises de biotechnologie passent par plusieurs phases très caractéristiques dont il convient de rappeler la nature.

Si l'acte de création juridique de l'entreprise est réellement fondateur et marque souvent le saut culturel des fondateurs du laboratoire de recherche fondamentale vers l'entreprise, il apparaît nécessaire de lier les définitions de « l'amorçage » et de « l'incubation » aux réalités du marché. Il est donc proposé de se rattacher à la définition du Conseil Stratégique de l'Innovation, qui distingue trois étapes dans la vie de l'entreprise à ses débuts, se déroulant selon un continuum de deux ans en moyenne :

1. La naissance du projet de création d'entreprise
2. La concrétisation du projet à travers
  - a. la création juridique de l'entreprise
  - b. la rédaction du business plan
  - c. la constitution de l'équipe des dirigeants
3. La confirmation ou l'infirmité de la viabilité de l'entreprise:
  - a. l'entreprise a réuni les moyens humains, matériels et financiers nécessaires pour déployer son activité conformément au business plan et se confronter au marché (commercial ou financier)....
  - b. ...ou bien le projet doit être arrêté.

Les notions de pré-amorçage, d'amorçage qui reviennent régulièrement lorsqu'on veut décrire la succession des étapes que traverse une entreprise de biotechnologie, doivent se référer à ces différentes étapes.

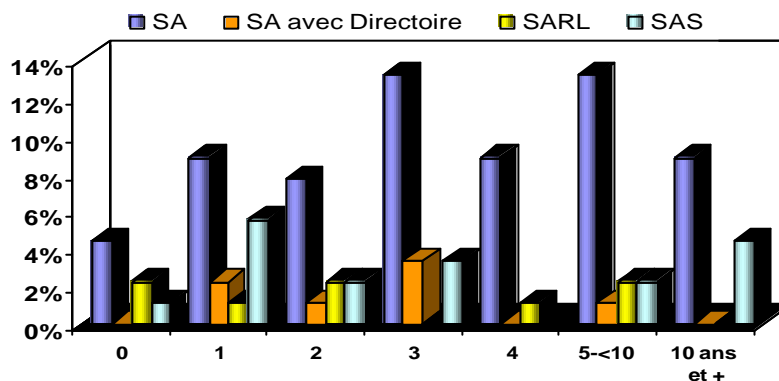
Le pré-amorçage se définit comme «*le temps compris entre la naissance du projet de création d'entreprise et sa concrétisation (business plan rédigé, équipe dirigeante constituée, création juridique)*».

La phase d'amorçage correspond aux «*étapes comprises entre la concrétisation du projet et la confirmation de la viabilité de l'entreprise, celle-ci étant alors capable de déployer son activité et de se confronter au marché (commercial ou financier)*».

La forme juridique majoritairement adoptée par les sociétés de biotechnologie est celle de la SA. On observe que si le statut de la SAS a bien eu du succès depuis sa création, ce succès est mitigé parmi les entreprises de technologie. Il semble que l'hostilité du capital-risque à cette forme de société soit due, d'une part à l'impossibilité de les introduire en Bourse, et d'autre part, au fait que les SAS ne peuvent pas être comptabilisées comme un outil de travail, ce qui déclenche leur recensement dans le calcul de l'ISF.

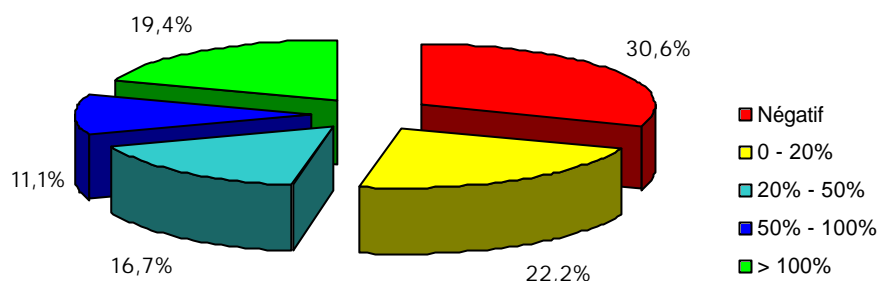
On observe également que les entreprises de biotechnologie se créent généralement sous la forme de SARL, puis qu'elles se transforment en SA après une phase de croissance.

#### De La SARL à la SA



Il est courant dans le domaine des biotechnologies de ne pas réaliser de ventes et donc de chiffre d'affaires (CA), durant les premières années de vie de la société, notamment dans les sociétés dont l'activité est consacrée à la découverte et au développement de médicaments ou de nouvelles thérapies, domaine d'activité dans lequel les cycles de développement sont longs (de 12 à 15 ans). C'est pourquoi près d'un tiers des sociétés de l'échantillon a un taux de croissance du CA négatif. On observe, par ailleurs, la forte hétérogénéité des taux de croissance, puisqu'un autre tiers des sociétés a un taux de croissance du CA de plus de 50%. Attention, le fait d'avoir un fort taux de croissance du CA n'implique pas nécessairement que le montant de ce CA est élevé.

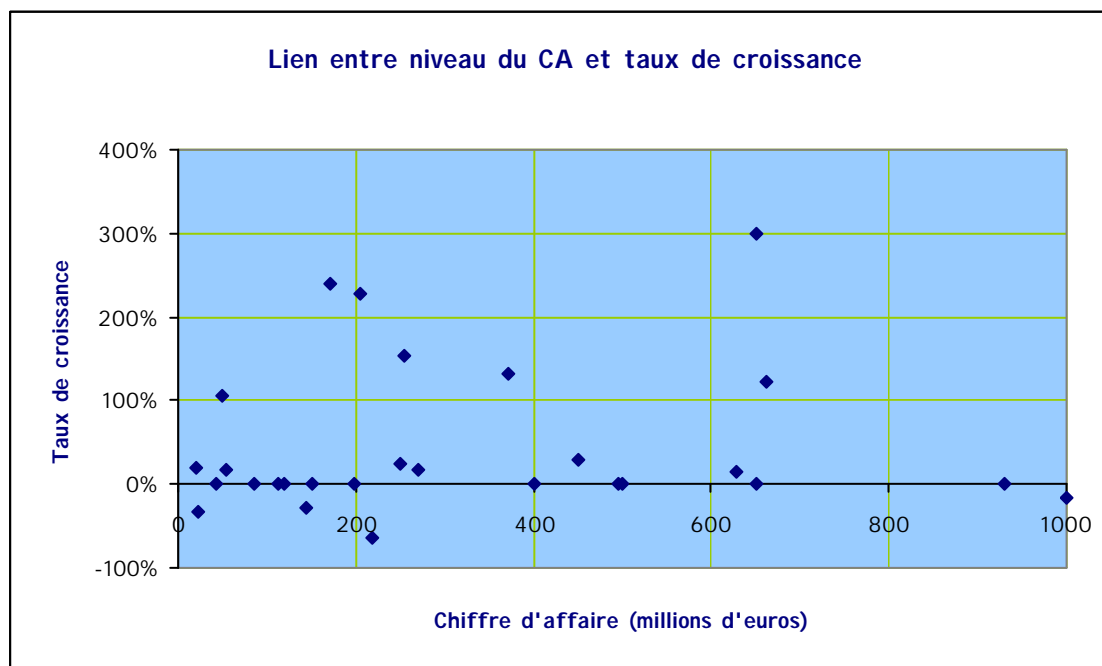
### Taux de croissance du CA -2001-2002



Le CA des sociétés du secteur des biotechnologies est très fortement concentré entre quelques-unes. En effet, 4% des entreprises (soit moins de 10 sociétés) réalisent 80% du CA.

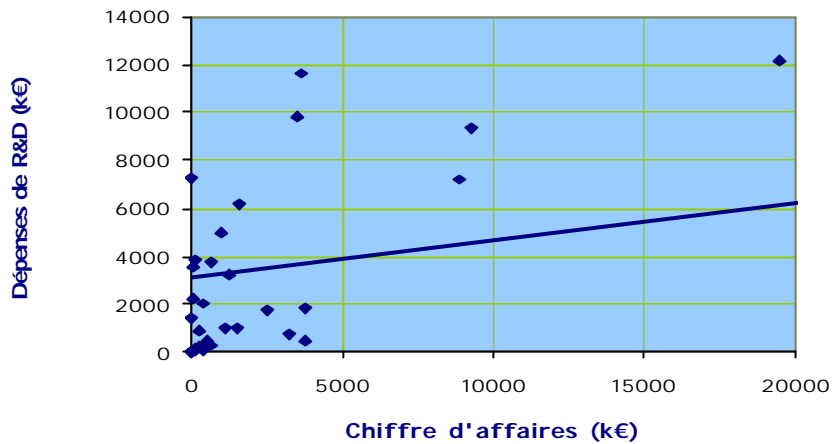
On constate que plus les sociétés sont petites et, en l'occurrence, jeunes, plus elles ont de chance de réaliser un taux de croissance négatif ou un très faible CA.

### Taux de croissance du CA et taille de l'entreprise (2001-2002)



On lit sur le graphique ci-dessus que le gros des entreprises qui réalisent moins de 1 million d'euros de CA (horizontalement) ont un taux de croissance du CA nul ou négatif.

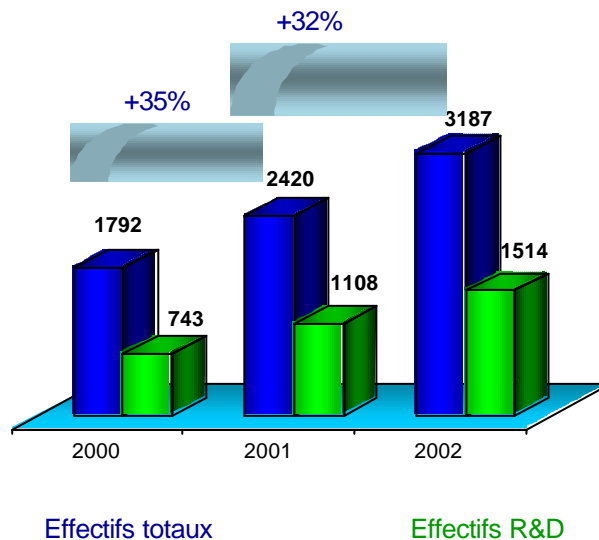
*CA et dépenses de R&D (2002)*



Le graphique ci-dessus traduit la corrélation entre, (horizontalement) le CA des entreprises, et (verticalement) les dépenses de R&D. Econométriquement, on observe que le groupe d'entreprises situées près de l'origine est caractérisé par une absence de corrélation entre les dépenses de R&D et le taux de croissance du CA. Inversement, le groupe des entreprises situées sur le haut du graphique manifestent une forte corrélation.

En effet, dans le domaine des biotechnologies, il convient d'attendre au moins cinq ans avant que les dépenses de R&D ne produisent un effet sur le CA. C'est d'ailleurs ce que l'on observe avec les grosses entreprises, c'est-à-dire les plus anciennes. A ce stade de leur évolution, les dépenses de R&D affectent positivement la croissance du CA. Le précédent graphique illustre de manière exemplaire la longueur des cycles de développement des produits, notamment des produits thérapeutiques, dans les biotechnologies. Sans dépenses de R&D, les entreprises meurent, mais ces dépenses ne déclenchent le cycle de la création de CA que sur le moyen terme.

*Effectifs et effectifs R&D*



Le graphique ci-dessus montre comment, avant la crise des hautes technologies de 2001, le secteur connaissait une croissance forte de l'emploi. En bleu, on distingue les effectifs globaux des sociétés de biotechnologies de l'échantillon et en vert les personnels en charge de la R&D. Malgré la crise, les effectifs des sociétés sont en hausse de 32% en 2002 avec plus de 4500 emplois, les effectifs de R&D croissant encore plus vite (+70% en 2002). L'emploi des chercheurs dans les entreprises de biotechnologie augmente régulièrement (48% des effectifs en 2002).

Terminons la présentation des sociétés françaises de biotechnologie par quelques remarques sur leur internationalisation. Contrairement aux autres secteurs industriels, le degré d'internationalisation ne peut pas être approché par la capacité à exporter puisque de nombreuses biotechnologies n'ont pas encore de produits, donc pas de chiffre d'affaires. En revanche, la présence d'investisseurs étrangers constitue un indicateur plus parlant.

*Origine des investissements dans les sociétés françaises de biotechnologie*

2002	Société	Montant Engagé (en €m)	Tour de financement	Investisseurs
janv.	Proteaxis	0,9	1 <sup>er</sup>	Finorpa, Nord Innovation, Nord Création
avr.	Hybrigenics	16,78	3 <sup>ème</sup>	Life Science Partners, Banexi Ventures, LCFR
avr.	CareX	5,4	1 <sup>er</sup>	Sofinnova, GIMV
avr.	Faust	2	1 <sup>er</sup>	Sofinnova, Auriga Partners
avr.	Meristem Therapeutics	23	3 <sup>ème</sup>	SPEF, Innoven, LCFR, Banexi Ventures, Odyssee Ventures, CPR P Eq., Pechel Industries, Thetys, 3i, Sofimac
mai	Collectis	16	2 <sup>ème</sup>	Bank Invest, AGF P Eq, LCFR, Odyssee Ventures
juin	Palumed	2,15	1 <sup>er</sup>	IRDI, SOCRI, CFMT, FCJE
juil.	Innate Pharma	20	2 <sup>ème</sup>	Alta Partners, AXA P Eq, Sofinnova, GIMV, Auriga
juil.	Mutabilis	2,2	1 <sup>er</sup>	BioAm, AXA P Eq
juil.	GenOdyssee	2	2 <sup>ème</sup>	SGAM, LCFR
juil.	Theraptosis	2,45	1 <sup>er</sup>	LCFR, SPEF, FCJE
juil.	OPI	5	2 <sup>ème</sup>	FCJE, Innoveris, Sofimac, Rhône-Alpes Création
juil.	Proskelia	60	1 <sup>er</sup>	Warburg Pincus
sept.	Neuro3D	20	2 <sup>ème</sup>	TVM, HealthCap, Sofinnova, Apax
oct.	Aureus Pharma	1,6	2 <sup>ème</sup>	BioAm, AXA P Eq., FCJE
oct.	Cytheris	6,9	1 <sup>er</sup>	BioAm, AXA PEq., Crédit Lyonnais PEq., CDP Cap, T2C2
oct.	Aptanomics	7	1 <sup>er</sup>	BioAm, CDC Innovation, AGF PEq., Ventech
nov.	Metabolic Explorer	6	2 <sup>ème</sup>	CL P Eq., SPEF, Innoveris, Sofimac, FCJE
nov.	IDM	20		Sanofi Synthelabo
déc.	Diatos	6,5	2 <sup>ème</sup>	CL P Eq., Sofinnova, AGF P Eq.
déc.	Vivalis	3	1 <sup>er</sup>	FCJE, Creagro, Pays de Loire Dvpt
déc.	Cellial Technologies	0,9	1 <sup>er</sup>	Finorpa, Nord Innovation, Nord Création, Innovam
<b>Total</b>		<b>229,78</b>		

Le tableau ci-dessus indique les sociétés ayant réalisé en 2002 un tour de table d'un montant au moins égal à 0,5 million d'€ De plus, une dizaine de sociétés en phase d'amorçage ont bénéficié d'investissements en capital de 50 000 à 400 000 €

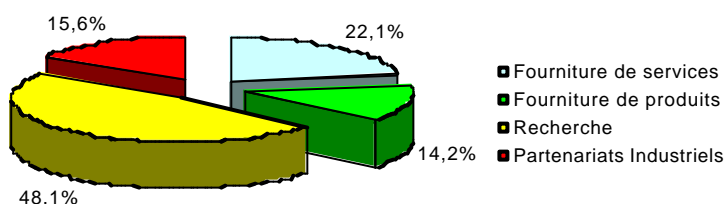
Il ressort du tableau précédent que le capital-risque d'origine non française est présent dans

les biotechnologies françaises mais sans doute encore à un niveau insuffisant au regard des standards internationaux.

### 3. DOMAINES D'ACTIVITES DES ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIES

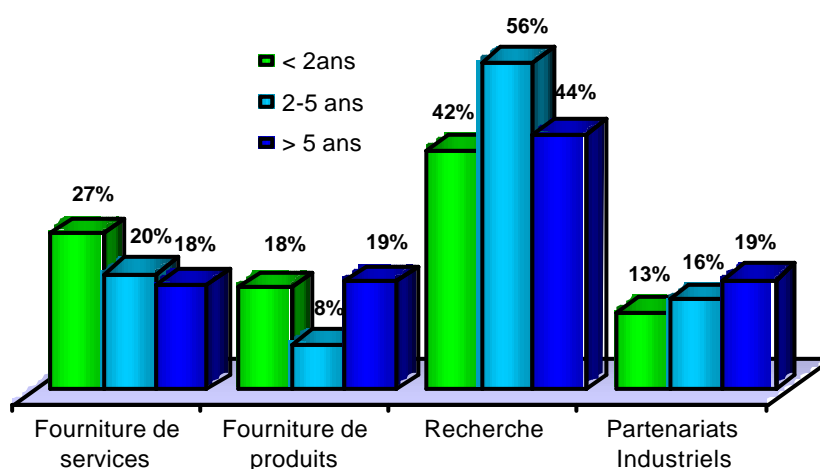
Détaillons à présent les modalités de fonctionnement des entreprises françaises de biotechnologies. 48,1% d'entre elles se consacrent à une activité de recherche, 22,1% fournissent des services, 15,6% se consacrent à des partenariats industriels et 14,2% fournissent des produits sur le marché.

*Les domaines d'activité*



Cette répartition est loin d'être statique comme le montre le graphique ci-dessous.

*Age et domaine d'activité*



Plusieurs effets expliquent le lien entre l'âge de la société et son domaine d'activité.

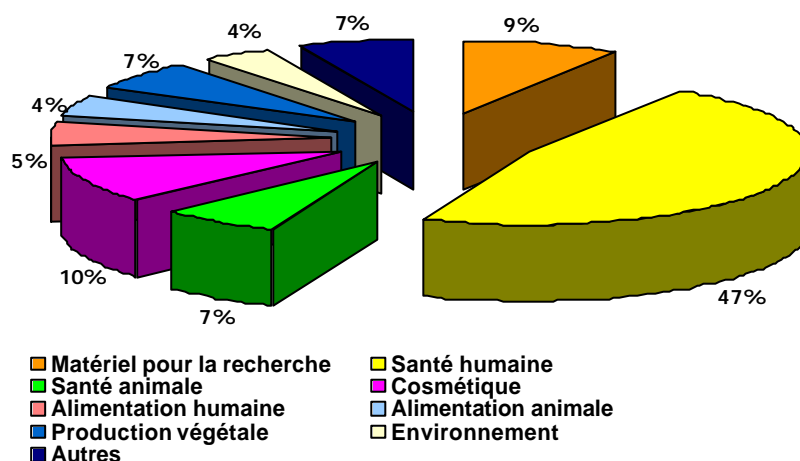
Premièrement, chaque époque connaît des « modes ». Les sociétés de cinq ans et plus, reflètent l'époque où le business model centré sur la recherche et le partenariat semblait s'imposer. La réorientation des business model récents autour de la production de services et de produits explique pourquoi les sociétés les plus jeunes sont les plus nombreuses à fournir des services.

Deuxièmement, le fait que 18% des très jeunes sociétés indiquent fournir des produits, souligne l'importance de l'activité de production de kits de diagnostic parmi les jeunes sociétés.

Il ressort donc de notre enquête, qu'il faut se garder de toute généralisation, notamment celle liant la fourniture de produit sur le marché de manière trop univoque avec l'âge de la société.

Passons du « domaine d'activité » à la « famille de produits » afin d'affiner notre connaissance de la production des entreprises de biotechnologie. Il se dégage de notre enquête que 62% des entreprises, au moins, ont une activité orientée vers l'homme et 52% des entreprises sont actives dans le domaine de la santé.

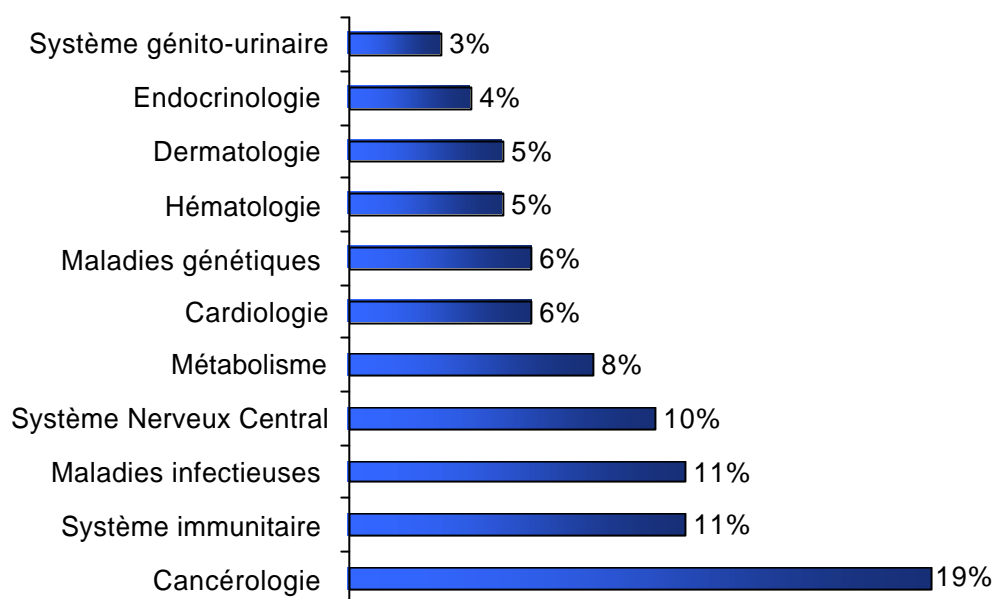
*Les familles de produits des sociétés de biotechnologies*



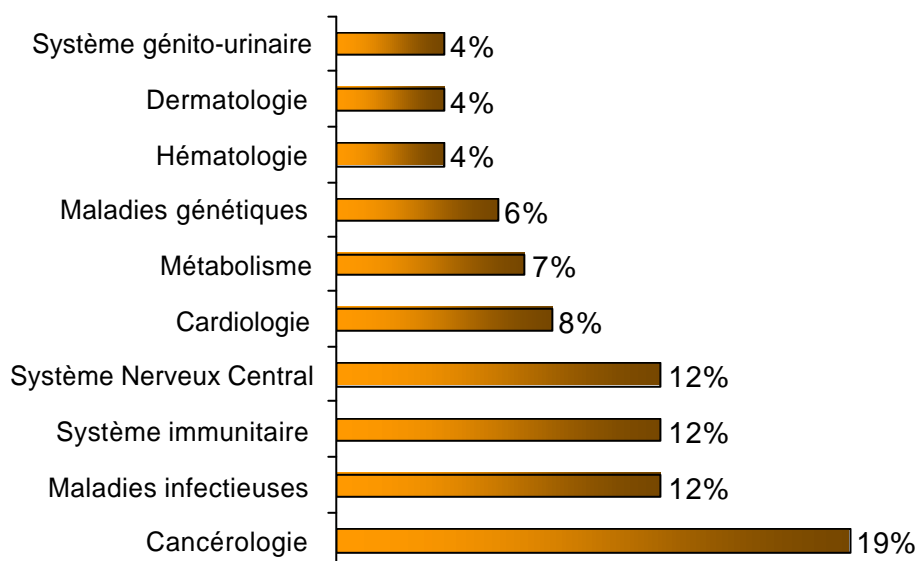
Plus précisément, 47% des entreprises ont au moins une activité dans le domaine de la santé humaine, 10% dans celui des cosmétiques, 7% dans la santé animale, 5% dans l'alimentation humaine et 4% dans l'alimentation animale. Enfin, 9% des sociétés produisent du matériel pour la recherche.

Les entreprises de biotechnologie actives en santé humaine (médicaments et diagnostic médical) se consacrent en majorité à la cancérologie (19% des produits thérapeutiques en développement), aux maladies infectieuses, aux maladies du système immunitaire et du système nerveux central.

*Produits thérapeutiques en développement dans les sociétés de biotechnologie - 2002*



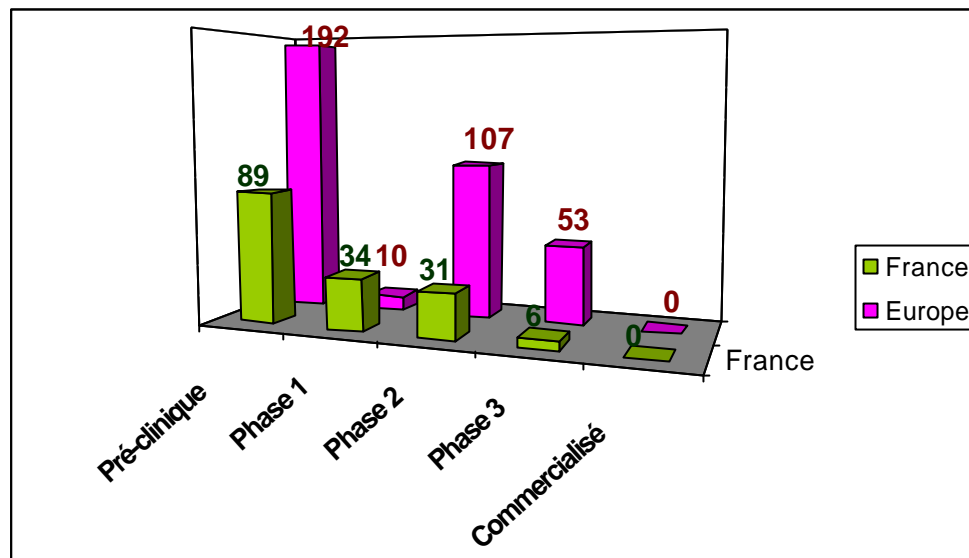
*Outils de diagnostic en développement dans les sociétés de biotechnologie - 2002*



Selon les déclarations des entreprises, le pipeline est assez conséquent puisque 165 nouveaux médicaments sont en développement au sein des entreprises françaises de biotechnologie, dont une soixantaine en phase de développement clinique.<sup>1</sup> – dont en 2002, 34 produits en Phase I, 31 en Phase II, 6 en Phase III.

<sup>1</sup> Rappelons que les essais cliniques sont tous les essais systématiques d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi. Des protocoles scientifiques stricts déterminent les modalités d'essais sur

*Pipe-line produits (France et Europe 2002)*



Toutefois, la comparaison avec le pipeline européen est inquiétante car le passage de la phase 2 à la phase 3, qui préfigure l'arrivée de nouveaux médicaments sur le marché semble plus ardue en France qu'en Europe. La moitié des phases 2 passe en phase 3 en Europe contre seulement 1/5 en France.

---

l'Homme sous la responsabilité de médecins experts, au cours de trois phases principales qui doivent se dérouler selon des Bonnes Pratiques Cliniques :

La Phase 1: les études portent sur un petit nombre de volontaires sains et permettent d'évaluer le profil de tolérance du produit et la dose maximale tolérée, ainsi que son activité pharmacologique

La Phase 2: les études sont menées sur un petit groupe homogène de patients et ont pour but d'étudier l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale (meilleur effet thérapeutique pour le moins d'effets secondaires)

La Phase 3 ou études « pivot » : dans les conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, l'efficacité et la sécurité sont étudiées de façon comparative au traitement de référence dans l'indication thérapeutique étudiée ou au placebo. Ceci est vérifié sur un grand groupe de malades (plusieurs centaines de patients). Précautions d'emploi et risques d'interactions avec d'autres produits sont identifiés.

Après avoir franchi avec succès ces trois étapes, le dossier du médicament potentiel est prêt ; il devra être présenté aux autorités d'enregistrement, pour recevoir l'approbation officielle appelée Autorisation de Mise sur le Marché ou A.M.M. Les procédures actuelles d'enregistrement sont européennes, soit à point de départ national (ou dite de reconnaissance mutuelle), soit à point de départ européen (ou dite centralisée). Une quatrième phase de commercialisation est alors entreprise en étroite collaboration avec le marketing.

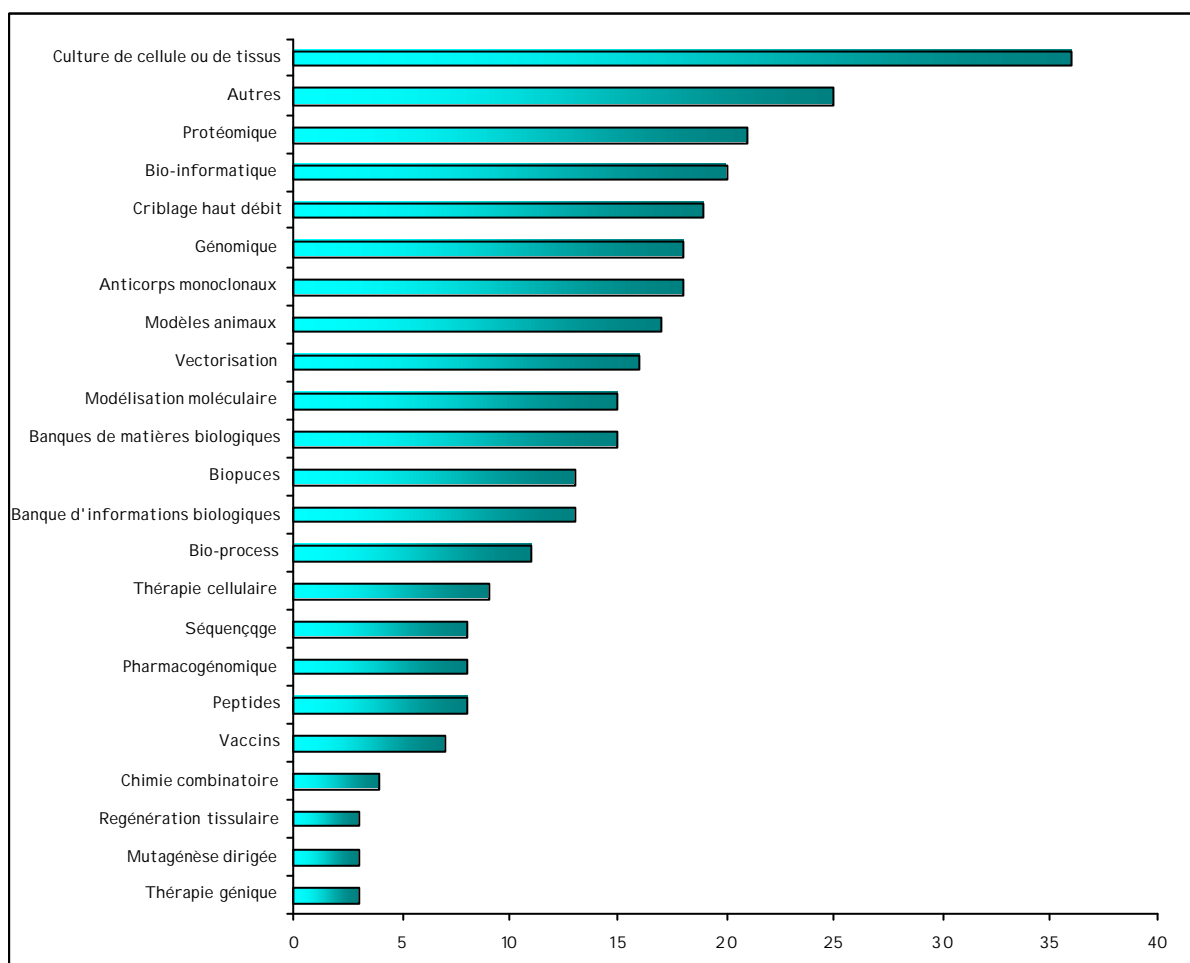
La Phase 4 se déroule lorsque le produit est commercialisé. La recherche poursuit ses investigations avec des essais qui aident à une meilleure connaissance du produit, de son rapport bénéfice/risque, permettant une meilleure utilisation et compréhension des mécanismes d'action dans les indications retenues par l'A.M.M. et bien entendu, une information des médecins prescripteurs. Source : [www.leem.org](http://www.leem.org)

---

L'analyse, le contrôle et la traçabilité d'une part, l'amélioration des processus industriels d'autre part, arrivent en tête des autres domaines d'application des entreprises, puisque respectivement 41% et 25% des sociétés de l'échantillon interviennent dans ces domaines.

Les technologies utilisées par les entreprises de biotechnologie sont très diversifiées comme l'illustre le graphique suivant.

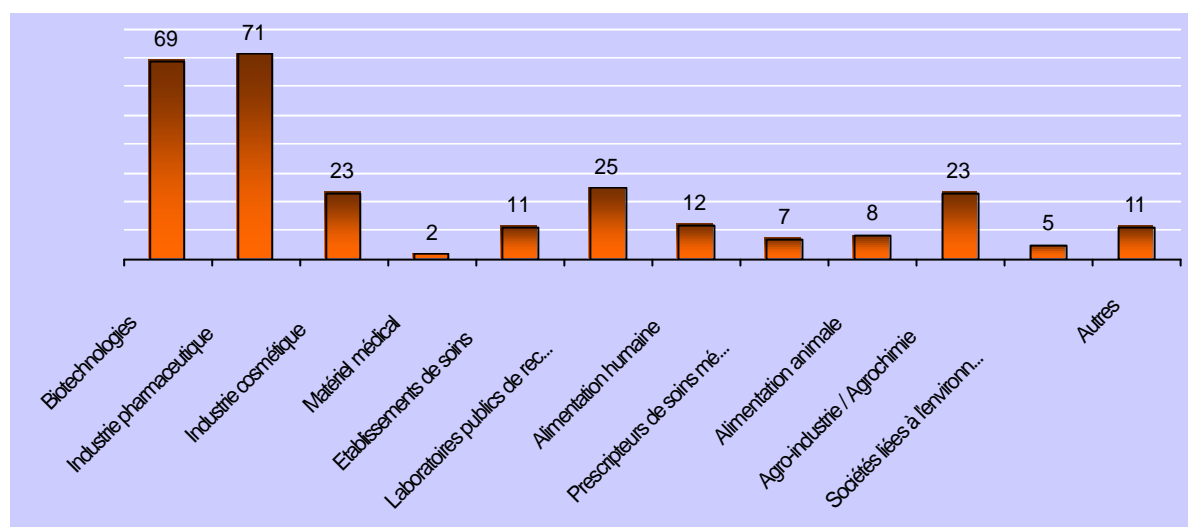
### *Technologies utilisées*



#### 4. LES RELATIONS INTERFIRMES ET LES CLIENTS

Lorsqu'on s'intéresse aux clients des entreprises de biotechnologies, on constate très naturellement que leur premier client est l'industrie pharmaceutique suivie de près par la biotechnologie, elle-même.

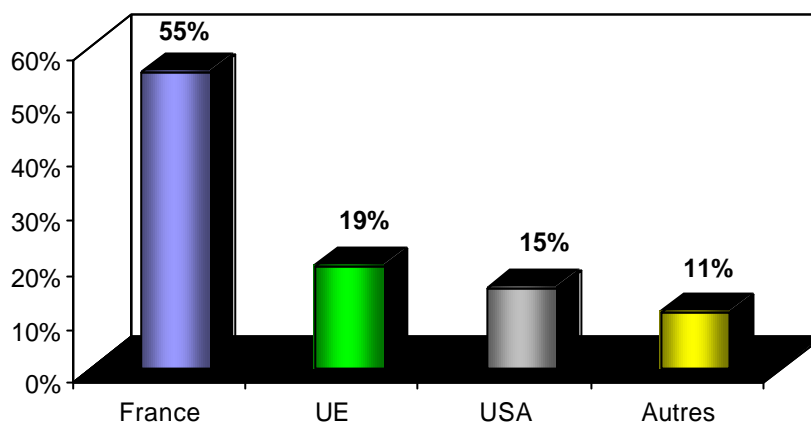
*Les partenaires des biotechnologies*



Ceci est logique, puisque 60% des entreprises de biotechnologies sont actives dans le domaine de la santé, et qu'on sait combien les firmes de biotechnologies fonctionnent en réseaux. Cette impression est renforcée par le fait qu'un tiers des entreprises du secteur sous-traite une partie de sa production et que près de la moitié des firmes ont plus de trois partenaires. Les partenaires sont dans 41% des cas des acteurs de la recherche fondamentale, ce qui souligne l'importance du lien entre le privé et le public. Néanmoins 31% des partenaires sont issus du monde industriel et 25% de celui de la biotechnologie.

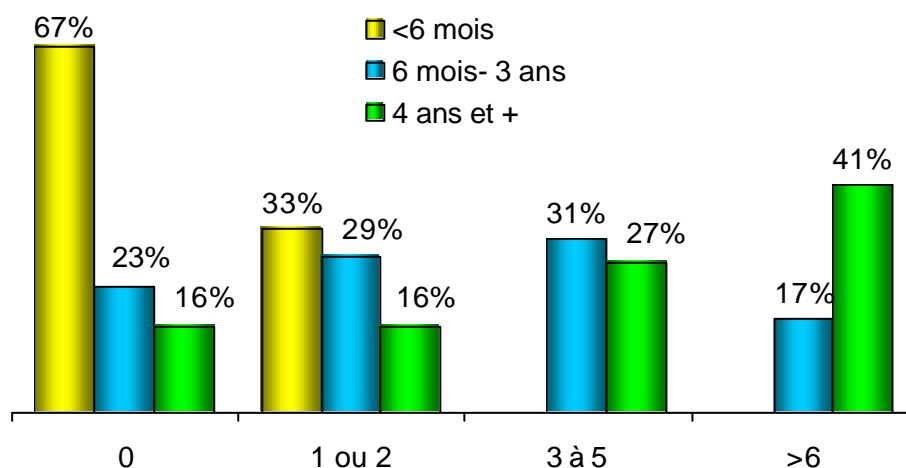
Nous constatons également que les partenaires des entreprises de biotechnologies sont le plus souvent européens (français d'abord), parfois américains, mais il est intéressant de souligner l'importance de la rubrique «autres» dans le graphique ci-après. Ceci tient au fait que des petits pays atypiques, tels Israël, les pays nordiques ou d'Asie, jouent un rôle non négligeable dans le monde des biotechnologies.

### Origine géographique des partenaires



Très logiquement, le nombre de partenariats augmente avec l'âge de la société. Observons toutefois que, dès leur création les entreprises de biotechnologie s'entourent d'un réseau de partenaires.

### Age et partenariats

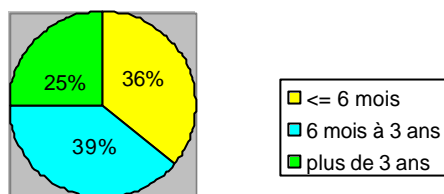


Le dépôt de brevets et l'utilisation de licences constituent des modalités de relation des entreprises de biotechnologies avec le monde extérieur. Observons que la très forte concentration du dépôt de brevet demeure étonnante : moins de 2,5% des sociétés déposent près de 50% du total

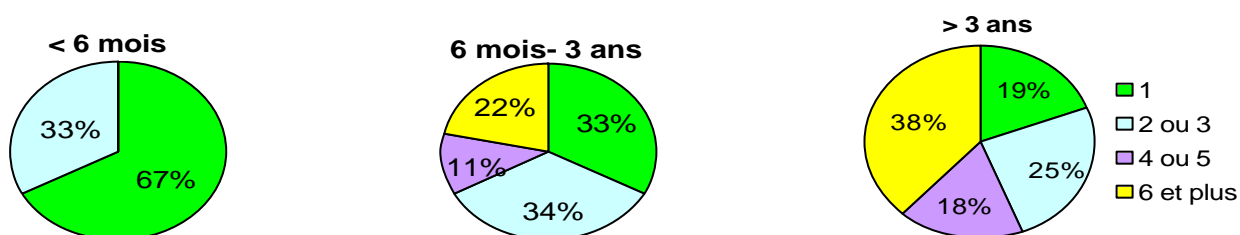
des brevets. Comme souvent, l'âge de la société constitue une variable explicative de l'activité de dépôt de brevets.

Il apparaît donc que près de 40% des sociétés ne dépose aucun brevet<sup>1</sup> (graphique a). Parmi ces dernières, on trouve également des sociétés ayant déjà plus de trois ans.

*Age de la société et dépôts de brevets*  
**a : sociétés ne déposant aucun brevet (40%)**



**b : sociétés déposant des brevets (60%)**



Parmi les sociétés déposant des brevets (graphique b), l'âge de la société demeure une variable explicative du nombre de brevet déposés. Plus l'entreprise devient mature, plus l'innovation se transforme en propriété intellectuelle susceptible d'être valorisée.

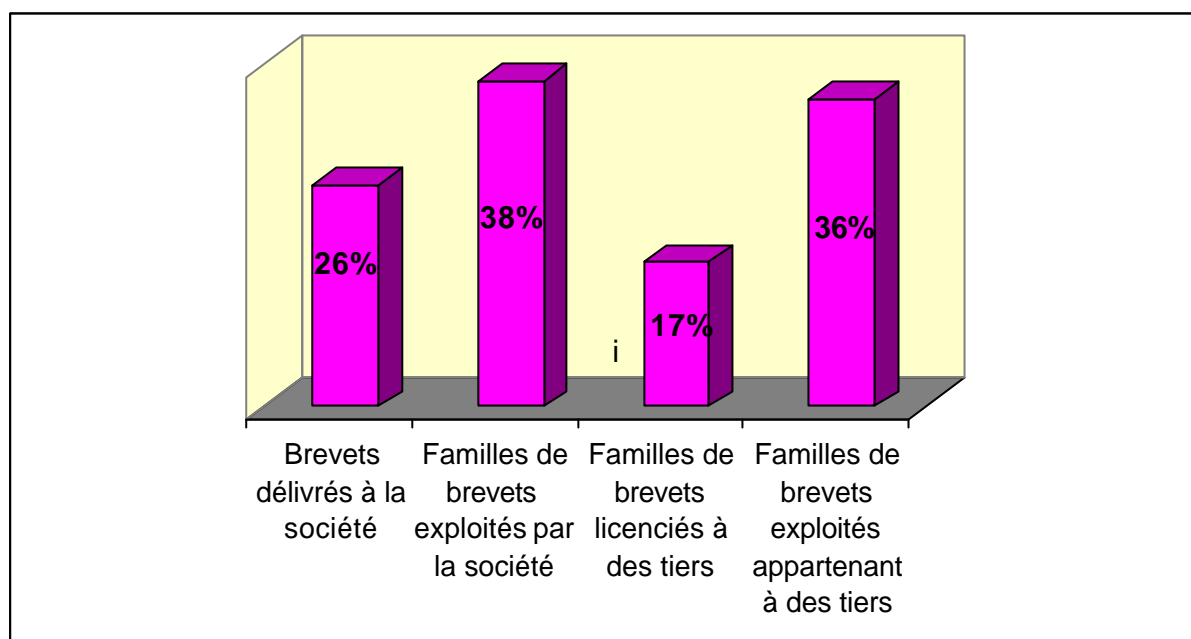
La forte proportion de sociétés ne déposant pas de brevets est un facteur préoccupant puisque c'est précisément l'existence d'une propriété intellectuelle forte qui est indispensable afin d'attirer les investisseurs. Cette faiblesse de la propriété industrielle peut donc expliquer, pour une part, les réticences des investisseurs vis-à-vis du secteur.

Les entreprises de biotechnologie peuvent exploiter les brevets qu'elles déposent ou au contraire utiliser des brevets qu'elles ont en licence et encore en licencier certains.

Le nombre moyen de brevets déposés est 4,1. Le nombre de familles de brevets exploitées est 2, le nombre de familles licenciées à des tiers est proche de 0,5 et enfin les familles appartenant à des tiers mais exploitées par l'entreprise sont au nombre de 1,4.

<sup>1</sup> Le taux de réponse à cet item du questionnaire est très bas. La significativité des résultats reste discutable.

*Pourcentage des entreprises de l'enquête selon les catégories de brevets*



Revenons sur l'importance des brevets exploités par les entreprises de biotechnologie et appartenant à des tiers : 36% des firmes exploitent des brevets appartenant à des tiers.

Sachant qu'une famille de brevet comprend une demande dite « prioritaire » et les extensions dans d'autres domaines, il est intéressant de noter que 36% des entreprises exploitent des « familles de brevets » appartenant à des tiers.

\*

\* \*

## 5 - CLASSEMENT DES 15 PREMIERES SOCIETES DE BIOTECHNOLOGIE EN FRANCE

Cette première enquête, menée de manière exhaustive, à l'aide d'un questionnaire, constitue ce qu'il faut considérer comme une «première». On a trop longtemps aligné les chiffres dans le domaine de la haute technologie sans s'inquiéter de leur provenance. Ici, les résultats sont sans doute moins spectaculaires, mais ils ont l'insigne mérite d'être fondés sur une base statistique qui ne fera que s'améliorer au fur et à mesure que de nouvelles entreprises répondront aux questionnaires.

Afin de donner au lecteur les meilleures conditions d'appréciation de l'état du secteur des biotechnologies en France, nous avons procédé à un ultime travail, consistant à classer les 15 premières sociétés françaises selon cinq critères : le CA, les effectifs, les dépenses de R&D, les capitaux levés et les produits en développement clinique, dans la mesure où la quasi-totalité de ces sociétés sont actives dans le domaine de la santé humaine.

Le classement par niveau de CA est intéressant, car il montre que contrairement à une idée reçue, les grosses sociétés de biotechnologies françaises réalisent un CA, qui mis à part ETHYPHARM GROUPE, avoisine les 10 millions d'euros et va de 8 à 35 millions d'euros pour cinq d'entre elles.

---

<b>CA 2002</b> (en millions d'euros)	
ETHYPHARM GROUPE	100
SANGSTAT (filiale France)*	35
<b>CEREP</b>	34
<b>FLAMEL TECHNOLOGIES</b>	19
RHOBIO	9
GENFIT	8
MERISTEM THERAPEUTICS	5
<b>NICOX</b>	5
ARGENE	3
CAYLA	3
IDM SA	3
EXONHIT THERAPEUTICS	3
OPI	3
PROTEUS	3
IDENIX*	2

\*: Note : les sociétés cotées apparaissent en gras. Le CA de Sangstat France (cotée au Nasdaq) correspond à l'activité d'IMTIX, ancien département d'Aventis Pasteur cédé à Sangstat. Idenix est une société de droit américain créée par des Français et dont l'activité de R & D est en partie menée en France.

Le classement par effectif fait apparaître que les sociétés cotées sont celles qui emploient le plus de personnel, ce qui est normal puisqu'elles sont aussi les plus anciennes.

---

**Effectif total 2002**

ETHYPHARM GROUPE	750
<b>CEREP</b>	330
<b>TRANSGENE</b>	160
<b>FLAMEL TECHNOLOGIES</b>	126
IDM SA	123
BIOMEDICAL DIAGNOSTICS	105
PROSKELIA PHARMACEUTICALS	100
MERISTEM THERAPEUTICS	85
GENFIT	77
EXONHIT THERAPEUTICS	75
HYBRIGENICS	71
<b>NICOX</b>	62
UROGENE	61
SYNT:EM	55
PROTEUS	47

Ajoutons ETHYPHARM GROUPE qui est un groupe important et une entreprise existant depuis 1973. NICOX fait figure d'exception ce qui s'explique par la conjoncture récente qu'a traversé cette entreprise. Les grosses sociétés de biotechnologie approchent les 100 employés.

---

**Dépenses R&D 2002**  
(en millions d'euros)

<b>TRANSGENE</b>	23
<b>NICOX</b>	19
ETHYPHARM GROUPE	15
<b>FLAMEL TECHNOLOGIES</b>	12
IDM	11
<b>CEREP</b>	10
EXONHIT THERAPEUTICS	9
RHOBIO	9
NEUROTECH	7
GENFIT	7
GENODYSSEE	6
SYNT:EM	5
VIRSOL	3
BIOALLIANCE PHARMA	3
NEURO3D	3

Le classement par dépenses de R&D fait apparaître que les sociétés cotées viennent en tête, ce qui est normal puisqu'elles sont aussi les plus anciennes. Observons que l'écart entre les premières et les dernières du « haut du tableau » est de facteur 8. La première du classement dépense donc huit fois plus en R&D que la 15ème.

---

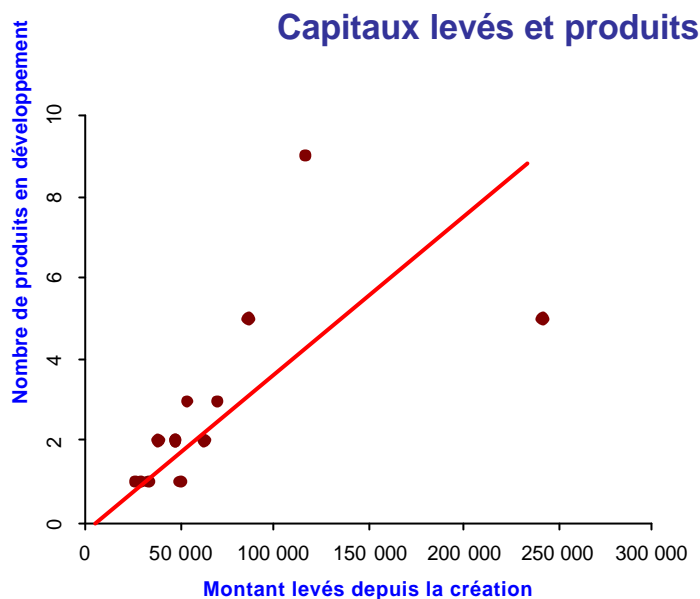
<b>Total capitaux levés depuis création</b> (en millions d'euros - 2002)	
<b>TRANSGENE</b>	242
<b>NICOX</b>	116
IDM	86
PROSKELIA PHARMACEUTICALS	70
<b>FLAMEL TECHNOLOGIES</b>	63
DRUGABUSE SCIENCES	54
MERISTEM THERAPEUTICS	50
NEUROTECH	50
EXONHIT THERAPEUTICS	47
HYBRIGENICS	47
ETHYPHARM GROUP	39
SYNT:EM	33
VIRSOL	30
<b>CEREP</b>	29
INNATE PHARMA	27

Le classement par niveau des fonds levés depuis la création dépense de R&D fait apparaître que les sociétés cotées viennent toujours en tête. Une fois TRANSGENE mis de côté, les grosses biotechnologies françaises ont généralement levé, depuis leur création, 50 millions Euros. Toujours en écartant les deux premières, la première société a levé six fois plus de fonds que la 15ème.

On observe avec intérêt que la levée de fonds est généralement suivie de la mise en développement effective de produits. La corrélation du graphique suivant<sup>1</sup> est parlante. Elle montre que plus les entreprises lèvent de fonds plus elles sont en mesure de se préparer à lancer des médicaments nouveaux. Une telle corrélation constitue un signe encourageant selon lequel le secteur serait à l'abri d'une bulle analogue à celle observée sur l'Internet où les investisseurs ont fini par se demander si l'argent investi rejoindra un jour une quelconque demande émanant des marchés.

---

<sup>1</sup> En supposant que les fonds levés par Sangstat aient permis le développement de la filiale française nous calculons la corrélation avec une valeur de 150 millions d'euros de capitaux levés depuis la création par cette société.




---

**Apparition au classement des 15 premières**

<b>TRANSGENE</b>	3
SYNT:EM	3
<b>NICOX</b>	3
IDM	3
<b>FLAMEL TECHNOLOGIES</b>	3
EXONHIT THERAPEUTICS	3
<b>CEREP</b>	3
ETHYPHARM GROUPE	3
BIOMEDICAL DIAGNOSTICS	2
PROSKELIA PHARMACEUTICALS	2
MERISTEM THERAPEUTICS	2
HYBRIGENICS	2
GENFIT	2
UROGENE	1
PROTEUS	1
ENTOMED	1
DRUGABUSE SCIENCES	1
INNATE PHARMA	1
<b>SANGSTAT</b>	1

Il ressort de ce classement qu'un petit groupe de sociétés est toujours dans les 15 premières biotechnologies, quel que soit le critère retenu. Il s'agit bien évidemment des entreprises cotées en bourse. CEREP, TRANSGENE, NICOX ET FLAMEL TECHNOLOGIES sont systématiquement en tête des classements.

TROISIEME PARTIE  
LA BIOTECHNOLOGIE FRANÇAISE EN EUROPE

## 1. INTRODUCTION

Il s'avère particulièrement complexe de comparer la biotechnologie française avec ses homologues étrangers. En effet, nous ne disposons pas de statistiques réellement comparables. Les remarques qui suivent sont donc sujettes à caution. Nous avons multiplié les précautions et tenté de construire autant que faire se peut nos données à partir de sources fiables et sur des périmètres comparables. Toutefois, l'exercice reste périlleux.

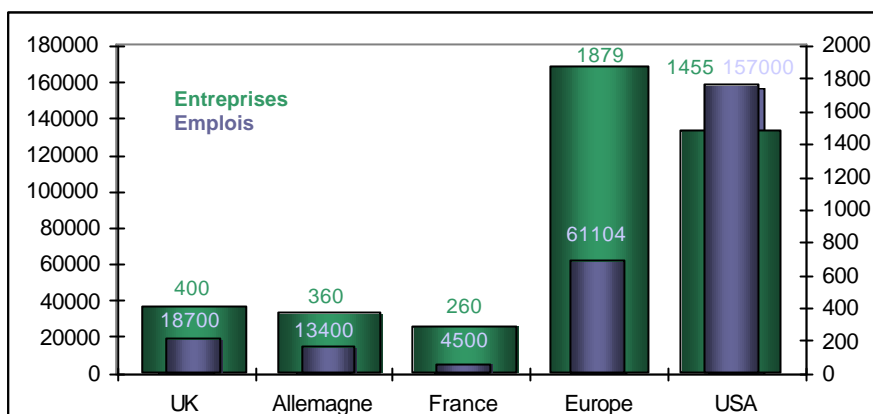
### 1.1. Taille et effectif du secteur

Les effectifs employés dans la biotechnologie française (4500) restent encore largement inférieurs à ceux employés au Royaume-Uni (18.700) ou en Allemagne (13.400). Le nombre d'entreprises est également inférieur en France (260) contre 400 et 360.

	U.K	Allemagne	France	Europe	USA
<b>Entreprises de biotechnologie</b>					
Effectif	18700	13400	4500	61104	157000
Nombre d'entreprises	400	360	260	1879	1455
CA total	4163	1014	885,7	7869	51120
Capitalisation totale du secteur	22578	8989	1551	30000	268800
Capitalisation du top ten	7224	800	400	15667	164520
Capitalisation moyenne du top ten national	722	80	40	2238	23503
Capitalisation moyenne du secteur	56	25	6	16	185
Pipeline produits	129	8	15	254	350
Dépense R&D des entreprises de biotechnologie	1350	1090	n/a	7657	16200
Part mondiale des dépôts de brevets à l'OEB (pays déposant)	6,70%	12,45%	4,70%	8,9%	41,4%
<b>Données 2001 source : compilation de l'auteur</b>					
<b>€million</b>					

Lorsque l'on compare la situation de l'Europe avec celle des Etats-Unis, on observe que, si le nombre d'entreprises sur le vieux continent est supérieur à celui des Etats-Unis, le chiffre d'affaires du secteur en revanche est environ 6 fois moindre. Au sein même de l'Union Européenne, il apparaît que la France est distancée par le Royaume-Uni et l'Allemagne, non du point de vue du nombre d'entreprises de biotechnologie, qui est comparable dans les trois pays, mais notamment en termes d'emploi car celui-ci est deux fois moins élevé en France qu'en Allemagne, quatre fois moins élevé qu'au Royaume-Uni..

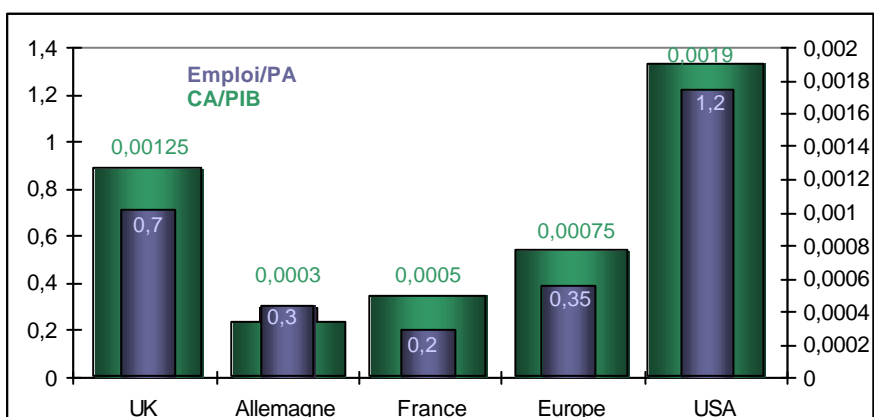
*Entreprises et effectifs dans les biotechnologies (2001)*



Les chiffres bruts sont toutefois trompeurs car ils ne prennent pas en compte la différence de taille entre les pays. Une fois les données descriptives du secteur des biotechnologies rapportées à la population active ou au PIB, la comparaison prend tout son sens. Le graphique suivant précise le retard relatif de la France par rapport aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Il apparaît que la part de la population active travaillant dans le secteur de la biotechnologie est deux fois plus faible en France qu'au Royaume-Uni.

Observons également que l'important chiffre d'affaire américain rapporté au PIB de ce pays indique que la biotechnologie n'est pas uniquement une activité qui consiste à déposer des brevets mais aussi à réaliser des ventes. Une fois arrivées à maturité, les biotechnologies dégagent un volume d'affaires tout à fait respectable. De ce point de vue, on constate que le secteur des biotechnologies n'a atteint en Europe le point critique où les ventes prennent le relais des projets, qu'au Royaume-Uni.

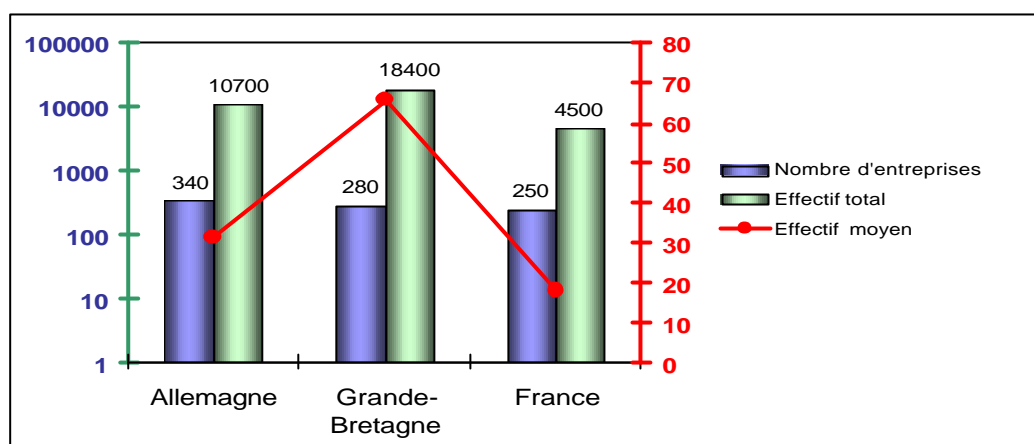
*Emploi et chiffre d'affaires relatifs des industries biotech (2001)*



Non seulement les entreprises de biotechnologie françaises sont peu nombreuses, mais encore la majorité d'entre elles est de petite taille. En fait, les entreprises françaises sont largement sous-

dimensionnées. Alors que leur nombre est comparable à celui de nos homologues européens, on observe des écarts de taille importants. En effet, l'effectif moyen au Royaume-Uni est 250% plus élevé qu'en France.

**Nombre et taille des entreprises de biotechnologie (2001)**



Conséquence logique de leur sous-dimensionnement, les entreprises françaises peinent à atteindre une taille critique, c'est pourquoi le nombre des sociétés cotées en bourse est beaucoup plus faible qu'outre-manche. Ceci laisse planer le risque de voir les start-up françaises faire l'objet de rachat par leur homologues européennes, dès lors qu'elles seront, certes porteuses d'avenir mais trop faibles pour résister à la compétition internationale.

### 1.3. Les entreprises cotées

Leurs performances sur les marchés financiers reflètent parfaitement la fragilité des structures industrielles du secteur des biotechnologies françaises. En effet, alors que les marchés valorisent à un haut niveau les biotechnologies anglaises ou américaines, les biotechnologies françaises représentent peu de poids sur les marchés français et européen.

**Financement des entreprises de biotechnologies (2000-2002)**

	U.K	Allemagne	France	Europe	USA
Nombre d'IPO en 2002	3	0	0	3	4
Montant total des IPO 2002	28	0	0	28	534
Montant moyen des IPO 2002	9,3	0	0	9,3	133,5
Financement par le capital-risque	290	210	240	1100	3225,6
Financement total	n/a	n/a	n/a	1223	12537,6
Nombre cumulé des IPO 2000/2002	12	8	0	47	78
Montant moyen des IPO 2000/2002	36	116	0	114	98,87

(Millions d'Euros -)

Le tableau ci-dessus illustre parfaitement le ralentissement de la conjoncture dans le domaine des biotechnologies. Peu ou pas d'IPO en Europe et aux Etats-Unis, en 2002.

Il ressort de ces quelques approfondissements que le diagnostic comparatif du secteur des biotechnologies françaises, au regard des autres pays leaders en Europe, met en relief les difficultés françaises.

Fondamentalement, il semble bien que la biotechnologie française continue de souffrir, si ce n'est d'une pénurie de capitaux, car après tout, si tel était le cas, il faudrait peut-être incriminer sa faible attractivité, mais plutôt d'une inadéquation des mécanismes incitatifs. En effet, sauf à croire à la parfaite allocation spontanée des capitaux par le marché, ce qui depuis les travaux du récent prix Nobel d'économie Joseph Stiglitz n'est définitivement plus d'actualité, il convient que la réglementation et les paramètres fiscaux, constituent un cadre attirant pour les capitaux.

QUATRIEME PARTIE  
LE FINANCEMENT DES BIOTECHNOLOGIES  
FRANÇAISES

## 1. INTRODUCTION

Afin de préciser encore notre description des entreprises françaises de biotechnologies en 2002, il convient de sortir du cadre de notre enquête et de rendre compte des données que nous avons collectées<sup>1</sup> directement auprès des investisseurs et de la puissance publique. C'est pourquoi nous proposons deux domaines d'approfondissement, le premier consacré au financement de la biotechnologie française et le second centré sur l'intervention publique.

## 2. LE FINANCEMENT DE LA BIOTECHNOLOGIE FRANÇAISE

En matière de financement, les faits saillants de l'année 2002 sont le « *spin off* » PROSKELIA d'AVENTIS qui a levé 60 millions d'euros et la cession de GENSET (qui sort de la cote, ce qui ramène le nombre de sociétés publiques françaises de 6 à 5) à SERONO pour 106 € millions. On observe également plusieurs seconds tours importants comme ceux menés par INNATE PHARMA et NEURO 3D (20 €m) et CELLECTIS (16€m).

Il est encore trop tôt pour commenter l'année 2003, mais il semble que plusieurs investisseurs aient levé des fonds importants auprès de particuliers sous forme de FCPI alors que les investissements de cette année sont peu importants tant en nombre qu'en volume. Il n'est donc pas exclu qu'un phénomène mécanique intervienne assez rapidement : puisque les FCPI doivent investir les fonds levés et qu'environ 25% de ces fonds vont vers la biotechnologie, il faudra bien que ces derniers aboutissent sur le marché.

Les tendances du comportement des investisseurs sont difficiles à identifier clairement. D'une part, il semble qu'ils veulent investir à un stade le plus tardif possible, c'est-à-dire lorsque les sociétés ont des produits en essais cliniques. Le fait qu'en 2002 la proportion d'investissements au troisième tour ait régressé n'est toutefois pas contradictoire en raison du faible nombre de sociétés à financer parvenues à ce stade.

Du côté des profils des capitaux-risqueurs, il semble qu'entre 1996 et 1999 (jusqu'à la fameuse déclaration conjointe sur la génomique des Présidents Clinton et Blair), les investisseurs n'hésitaient pas à s'intéresser à la génomique, par exemple, en acceptant des horizons de résultats à 15 ans, puis ils semblèrent porter leur intérêt vers des cibles validées et à la chimie de ces cibles. Enfin ils privilégient aujourd'hui les sociétés disposant de cibles validées et des produits correspondants parvenus au minimum au stade de la pré-clinique.

### 2.1. Les montants levés

Les montants levés n'ont toutefois pas beaucoup évolué de 2001 à 2002 : 234€m en 2001 et 230€m en 2002. Le nombre de sociétés qui ont bénéficié d'un financement est également assez stable : 20 en 2001 contre 22 en 2002.

---

<sup>1</sup> Philippe Cramer, Vice président de France Biotech, a été l'auteur de la collecte et de l'exploitation des données que nous reprenons ci-après.

*Tour de financement et fonds levés*

Nombre de sociétés selon le tour de financement	2001	2002	Taux de croissance 2002/2001	2001	2002
				% du tour/total fonds levés	% du tour total fonds levés
1 <sup>er</sup> Tour (montant levé inférieur à 0,5 €m)	NC	0,6 (10)			
1 <sup>er</sup> Tour (montant levé entre 0,5 et 1 €m)	5,57 (4)	1,8 (2)	-68%	2%	0,8%
1 <sup>er</sup> tour (montant levé > 1m en €m)	32,88 (6)	84,2 (8)	+156%	12%	36%
2 <sup>ème</sup> tour (montant levé en €m)	28,9 (3)	84,1 (9)	+185%	10%	36%
3 <sup>ème</sup> tour (montant levé en €m)	171,98 (5)	39,78 (2)	-77%	63%	17%
4 <sup>ème</sup> tour et plus (montant levé en €m)	22,8 (1)	20 (1)	-12%	8%	9%
PIPE* (montant levé en €m)	11,7 (1)	0	-100	4%	0%
Total levé	234 (20)	230,4 (32)	-16%		

\* :PIPE (Private Investment in Public Entities) désigne une modalité de refinancement en private equity pour des sociétés cotées, mais qui ne passe pas par la bourse.

NC information non indiquée

Les difficultés de l'amorçage apparaissent clairement à la lecture du tableau ci dessus. En 2001, quatre sociétés seulement lèvent près de 6 millions d'euros, soit environ 1,5 €m par société. Les fonds qui vont vers l'amorçage ne représentent donc que 2% des capitaux levés. En 2002, les fonds consacrés à l'amorçage sont toujours aussi faibles : 2,4 €m, soit en pourcentage, à peine 1% des fonds totaux, ce qui marque encore une baisse par rapport à 2001.

## 2.2. Hétérogénéité des tendances et rôles des acteurs

On observe que l'essentiel des fonds levés en 2001 le sont au moment du troisième tour (63%) Cinq sociétés réalisent un troisième tour et lèvent 172 millions d'euros. (SYNTEM, NEUROTECH, EXONHIT, DAS, IDENIX – ex NOVIRIO). La répartition entre les phases de financement change assez brutalement entre 2002 et 2003. Les fonds recueillis au premier et au second tour augmentent, aux dépens de troisième tour qui ne se taillent plus la part du lion.

*Nombre de sociétés et montant levés*

Nombre de sociétés et montant levés	2001	2002
Nombre de sociétés ayant levé moins de €0,5m		10
Nombre de sociétés ayant levé entre 0,5 et €1m	3	2
Nombre de sociétés ayant levé de €1 à 5m	5	8
Nombre de sociétés ayant levé de €5 à 10m	4	5
Nombre de sociétés ayant levé de €10 à 15m	3	0
Nombre de sociétés ayant levé de €15 à 20m	0	5
Nombre de sociétés ayant levé de €20 à 30m	3	1
Nombre de sociétés ayant levé plus de €30m	2	1
Total montants levés (en €m)	234	230
Nombre total de sociétés financées	20	22

Le tableau ci-dessus illustre la difficulté à repérer une tendance d'évolution claire dans le financement entre 2001 et 2002. Certains montants de financement ont été atteints par un plus grand nombre de sociétés en 2002 qu'en 2001 mais pour d'autres compartiments, la tendance est inverse.

L'étude de l'origine des investissements est plus parlante. En 2001, deux sociétés ont levé des fonds hors de France (DAS et IDENIX-ex NOVIRIO), respectivement 23 millions et 44 millions. La part des investisseurs français dans le total des levées de fonds reste prépondérante (62,5%) en 2001 et 76,5% en 2002. Observons l'importance des financements regroupés sous la bannière de l'investissement local et régional. Cette source est loin d'être négligeable puisqu'elle représente approximativement le tiers de l'investissement français total.

*Répartition des investisseurs par origine*

<b>Nombre d'investisseurs</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>
Montant des investissements français nationaux (nombre d'investissements)	17 (13)	18 (18)
Montant des investissements français loco-régionaux (nombre d'investissements)	6 (13)	10 (5)
Montant des investissements étrangers (nombre d'investissements)	15 (7)	9 (7)
Montant des investissements industriels	2 (1)	1

L'activité des gros investisseurs français semble stable. SOFINNOVA concentre ses investissements dans les secteurs des nouvelles technologies de la communication et de la biotechnologie. L'équipe Sciences de la vie est composée de 3 associés et de 2 partenaires. Les investissements sont effectués pour moitié en France et pour moitié à l'étranger, essentiellement en Europe, mais également aux Etats-Unis en collaboration avec SOFINNOVA Inc., société soeur. Les fonds levés sont collectés grâce à l'expérience de l'équipe qui est présente depuis 30 ans sur le marché, et proviennent des grands investisseurs européens et français (CALTECH, Fonds de pension, etc.)

De son côté, AURIGA PARTNERS vient de lancer son second fonds (120 €m en 2002) provenant pour l'essentiel des investisseurs institutionnels (EDF, AGF, etc.). L'équipe biotechnologies est composée de trois personnes et possède une solide expérience dans le domaine.

APAX est un investisseur multinational qui dispose d'une entité française. L'équipe spécialisée dans les biotechnologies est composée de trois personnes tandis que le gros de la structure se consacre aux activités classiques comme le LBO dans d'autres domaines que les nouvelles technologies.

*Nombre d'investissements réalisés en France par investisseur*

	2001	2002
<b>Investisseurs français</b>		
FCJE	0	6
Sofinnova	1	5
LCFR P Eq	3	5
Bioam	2	4
AXA P Eq	0	4
SPEF Venture	1	3
Crédit Lyonnais P Eq	0	3
AGF P Eq	0	3
Sofimac	1	3
Banexi Venture	2	2
Auriga Partners	0	2
Innoveris	1	2
3i France	1	2
Odysée Venture	1	2
Apax Partners	1	1
SGAM	3	1
CDC Innovation	1	1
Ventech	1	1
Turenne Capital	1	0
Genavent	1	0
Sud Partners	2	0
Siparex	2	0
Matignon Technologies	1	0
Aquasourça	1	0
<b>Investisseurs Locaux et régionaux</b>	3	5
<b>Investisseurs internationaux</b>		
GIMV	0	2
BankInvest	2	1
HealthCap	1	1
LSP	0	1
Alta Partners	0	1
TVM	0	1
Warburg Pincus	0	1
CDP Cap	0	1
T2C2	0	1
Gilde	1	0
Lombard Odier	1	0
3i	1	0
Swiss Life	1	0
Merlin	1	0
NMT	1	0
Dressner K	1	0
Danske Bank	1	0
Rendex		
Baytech Venture		
<b>Industriels</b>		
Sanofi Synthélabo	0	1
Bio Mérieux	1	0
CEA Valorisation	1	0

BIOAM est un Fonds Commun de Placement à Risque (FCPR) présentant trois spécificités : dédié à 100% aux biotechnologies, concourt au financement initial en fonds propres des entreprises à un stade précoce de développement avec un suivi possible au 2ème et 3ème tours, présence des trois principaux organismes (CNRS, INRA, INSERM) de recherche publique français impliqués dans les sciences du vivant.

Le montant total actuel des souscriptions est de 44 millions d'euros. Au 31 décembre 2002, Bioam avait investi dans 7 sociétés de biotechnologies. Bioam entre dans le capital des sociétés au premier tour de table externe comme seul investisseur ou de préférence en co-investissement avec d'autres partenaires financiers. L'investissement global cumulé par entreprise varie de 1 à 3,5 millions d'euros.

Bioam est, en France, le seul fonds de capital risque à la fois entièrement dédié à l'investissement précoce dans des entreprises de biotechnologies et doté d'une surface financière suffisante pour apporter des montants capables, dès le stade d'amorçage, de porter l'entreprise sur une trajectoire ambitieuse et de l'accompagner dans les tours de financement ultérieurs.

Bioam participe en amont avec les fondateurs à la maturation du projet pour l'amener à un stade où l'entreprise peut démontrer l'existence d'actifs suffisamment tangibles pour justifier alors son engagement en capital, appuyé par une politique rigoureuse de sélection de ses investissements.

CDC INNOVATION a changé de nom et s'appelle désormais CDC IXIS INNOVATION. L'équipe a connu des mutations en 2002 et a relancé son activité dans les biotechnologies courant 2003.

Plusieurs fonds auxquels participe CDC PME interviennent dans les biotechnologies, parmi lesquels, des fonds régionaux : Genopole 1er Jour (Essonne) Amorçage Rhône Alpes (Rhône Alpes), CapDecisif (Ile de France), Creagro (national), FAM (Midi Pyrénées), Inovam (Nord Pas de Calais), Le Lanceur Auvergne (Limousin), Nord Innovation (Nord, Picardie), Poitou Charentes Innovation (Poitou) ) et le FCJE (Fonds de Co-investissement Jeunes Entreprises) géré par FPCR Gestion.

Les autres investisseurs proviennent du secteur bancaire : Banexi Venture (BNP PARIBAS), SGAM issue de la SOCIETE GENERALE, SPEF Venture et Ventech (NATEXIS Banques populaires), CREDIT LYONNAIS PRIVATE EQUITY, etc. Ou des assurances : AXA PRIVATE EQUITY (deux personnes spécialisées en biotechnologies et 4€ investis en 2002), AGF PRIVATE EQUITY (équipe d'une personne et 3€ investis en 2002).

Citons également INNOVEN PARTNERS qui gère les FCPI de la poste (1€ en 2002) ou ODYSSEE VENTURE issue de ODDO (ancienne société de Bourse) qui collecte des FCPI mais ne dispose pas d'une équipe spécialisée dans les biotechnologies.

Du côté des investisseurs étrangers BANKINVEST (Danemark) est présent en France tout comme le suédois HEALTHCAP ou le belge GIMV qui coinvestissent avec les investisseurs français (APAX ou SOFINNOVA) ou encore ALTA PARTNERS basé en Californie mais dont le fondateur est français.

*Récapitulatif de l'activité de financement 2002*

2002	Société	Montant Engagé (en €m)	Tour de financement	Investisseurs
janv.	Proteaxis	0,9	1er	Finorpa, Nord Innovation, Nord Création
avr.	Hybrigenics	16,78	3ème	Life Science Partners, Banexi Ventures, LCFR
avr.	CareX	5,4	1er	Sofinnova, GIMV
avr.	Faust	2	1er	Sofinnova, Auriga Partners
avr.	Meristem Therapeutics	23	3ème	SPEF, Innoven, LCFR, Banexi Ventures, Odyssee Ventures, CPR P Eq., Pechel Industries, Thetys, 3i, Sofimac
mai	Collectis	16	2ème	Bank Invest, AGF P Eq, LCFR, Odyssee Ventures
juin	Palumed	2,15	1er	IRDI, SOCRI, CFMT, FCJE
juil.	Innate Pharma	20	2ème	Alta Partners, AXA P Eq, Sofinnova, GIMV, Auriga
juil.	Mutabilis	2,2	1er	BioAm, AXA P Eq
juil.	GenOdyssee	2	2ème	SGAM, LCFR
juil.	Theraptoxis	2,45	1er	LCFR, SPEF, FCJE
juil.	OPI	5	2ème	FCJE, Innoveris, Sofimac, Rhône-Alpes Création
juil.	Proskelia	60	1er	Warburg Pincus
sept.	Neuro3D	20	2ème	TVM, HealthCap, Sofinnova, Apax
oct.	Aureus Pharma	1,6	2ème	BioAm, AXA P Eq., FCJE
oct.	Cytheris	6,9	1er	BioAm, AXA PEq., Crédit Lyonnais PEq., CDP Cap, T2C2
oct.	Aptanomics	7	1er	BioAm, CDC Innovation, AGF PEq., Ventech
nov.	Metabolic Explorer	6	2ème	CL P Eq., SPEF, Innoveris, Sofimac, FCJE
nov.	IDM	20		Sanofi Synthelabo
déc.	Diatos	6,5	3ème	CL P Eq., Sofinnova, AGF P Eq.
déc.	Vivalis	3	1er	FCJE, Creagro, Pays de Loire Dvpt
déc.	Cellial Technologies	0,9	1er	Finorpa, Nord Innovation, Nord Création, Innovam
déc.	Avidis	1,7	1er	le Lanceur, Biotech Partners, CHP SA , SOFIMAC
Total		231,48		

En marge des questions de financement, il est intéressant de récapituler les grands accords industriels de l'année.

*Récapitulatif des accords industriels*

Trimestre	Date	Société	Partenaire ou cible	Type d'accord
1er	janv.	ExonHit	Idec	découverte de nouvelles cibles
	janv.	IDM	Sanofi Synthélabo	immunothérapie cellulaire
	janv.	Synt:em	Baxter	peptides mimétiques d'ACM
	janv.	Hybrigenics	Mindsense BioSystems	nouvelles cibles pour la dépression
	janv.	GenOdyssee	TransGenomics	service d'analyse d'ADN
	janv.	Flamel	Servier	licence de Micropump pour un inhibiteur de l'EC de l'angiotensine
2ème	mars	Synt:em	Corixa	vectorisation de nouveaux vaccins
	avr.	GenOway	Servier	validation de cibles
	avr.	Ethypharm	Biovail	Biovail prend une participation de 15% dans Ethypharm
	mai mai	Ethypharm NicOx	Aventis Axcan	Version Flashtab® de l'Allegra d'Aventis licence et co-développement de NCX 1000 dans le traitement des hépatites chroniques
3ème	juin	IDM	Pierre Fabre	option sur les immunomodulateurs dérivés de membranes bactériennes de PF
	juin	Ethypharm	Viatrix	Version Flashtab® du Tramadol de Viatrix
	Juill.	BioProtein	Eurogentec	Production de protéines thérapeutiques
	Juill.	Diatos	OctoPlus	Développement d'une plate forme d'administration intracellulaire de molécules biologiques
	Juill.	Flamel	GlaxoSK	licence d'un formulation à LP d'Augmentin en sachet
	Juill.	Ethypharm	AlphaMOS	Utilisation de la langue électronique pour mesurer le degré d'amertume des médicaments
	Juill.	Opi	Swedish Orphan Int	accord de distribution de Fomepizole OPI
4ème	août	OPI	AOP Pharm. AG	accord de distribution de Fomepizole OPI
	sept.	Serono	Genset	Acquisition
	sept.	Collectis	Artemis	Licence recombinaison homologue
	sept.	Nautilus	Aventis Pasteur	amélioration de la productivité de vaccins
	oct.	IDM	Epimmune	option de licence pour des antigènes peptidiques d'Epimmune
	oct.	UroGene	Chrysalon	Acquisition
	nov.	Synt:em	ProbioDrug	nouveaux médicaments pour la SEP
	nov.	Genfit	Kowa	Maladies cardio-vasculaires
	nov.	Aureus	Aventis	Accès à la base de données de chimie biologique d'Aureus
	nov.	Aureus	Servier	Construction d'outils prédictifs des interactions médicamenteuses
déc.	Ethypharm	Conba Pharm.	utilisation des technologies d'Ethypharm pour l'administration de médecines chinoises	
déc.	Meristem Therap.	Japan Tobacco	licence de la technologie de transformation des monocotylédones de JT	

### 3. L'INTERVENTION PUBLIQUE

#### 3.1. Introduction

Tout l'intérêt d'un secteur comme les biotechnologies en termes d'intervention publique est qu'il est non seulement indispensable à la croissance de l'économie mais qu'il s'avère bénéfique pour l'ensemble de la collectivité. En effet, l'innovation engendre de fortes externalités positives : baisse des prix, augmentation de la qualité des produits, performances à l'exportation, accumulation de capital humain, croissance du marché, de la productivité et de l'emploi s'enchaînent pour définir le cercle vertueux de l'innovation. La présence de ces externalités positives nous amène, en conséquence, à conclure que le rendement social de l'innovation est plus élevé que son rendement privé. Donc, l'investissement privé est nécessairement inférieur au montant qui serait optimal, du point de vue de la collectivité. Il doit donc être complété et stimulé par l'investissement public. La combinaison entre investissement public et privé est vertueuse, il n'y a pas de raison de craindre que l'investissement public n'engendre un « effet d'éviction », si caractéristique des politiques macroéconomiques anciennes. En revanche, on observe, dans tous les pays qui ont investi dans les biotechnologies, un formidable « effet de levier » : l'argent investi par le public attire l'argent privé.

#### 3.2. Les exemples étrangers

Une fois de plus, la politique publique américaine s'écarte des stéréotypes qu'on lui accole trop souvent, en combinant une intervention publique d'un niveau inimaginable en Europe et une déréglementation souvent brutale. Pour s'en convaincre, il suffit d'observer les dépenses fédérales américaines en R&D qui atteignent 84 milliards d'euros par an, entre 1987 et 1993. Ainsi, les entreprises américaines ont reçu 24 milliards d'euros par an, contre 7 milliards pour les firmes européennes. A titre d'illustration de cette volonté politique, les Américains, initialement distancés, ont consacré des sommes énormes dans la recherche sur le séquençage du génome humain : le budget du programme « Human Genome Program » a doublé en quatre ans.

L'Allemagne a également su consacrer un effort important aux biotechnologies, ce dernier commence à porter ses fruits puisqu'elle menace désormais le leadership du Royaume-Uni. La clef du succès allemand réside principalement dans un investissement public massif récompensé par un afflux de capital risque. Rappelons que, distancée dans les années quatre-vingt, l'Allemagne consacre aujourd'hui des sommes croissantes à l'industrie biotechnologique : son investissement public est ainsi passé de 15 millions d'euros en 1990 à plus de 200 en 1996 et 265 en 2000 ; outre les aides directes, la TBG a investi 120 millions d'euros dans les biotechnologies. Au total, en 2001, l'aide publique fédérale est d'environ 450 millions d'euros auquel il faut ajouter l'appui des länder. D'où un formidable effet de levier pré-IPO (1 pour 1) : les 450 millions d'euros publics attirent, aujourd'hui, 500 millions de capital-risque. Le bilan de l'effort allemand reste à tirer. D'une part, il montre clairement que les pouvoirs publics ont fait le choix de dépenser massivement en prenant le risque de voir certains projets ne pas aboutir, en tablant sur le fait que les succès compensent les pertes. D'autre part, les pouvoirs publics ont mis en place des dispositifs originaux de screening des projets et de monitoring des jeunes sociétés qui, sans doute encore perfectibles, ont toutefois assuré à l'intervention publique un suivi qualitatif. En ce sens, l'Allemagne a su faire de la politique industrielle généreuse en moyens et attentive en suivi. Dans quelle mesure ce couple reste perfectible reste bien sûr une question ouverte.

Au Royaume-Uni l'effort en faveur des biotechnologies est le fruit d'une tradition forte et ancrée en faveur de ce secteur. Malgré sa position longtemps dominante, ce pays a su continuer d'œuvrer en faveur des biotechnologies pour enrayer la poussée allemande. L'effort public a été récompensé : les 500 millions d'euros investis par l'Etat ont engendré près de 300 millions d'euros de financement supplémentaire par le canal du capital risque. D'où un effet de levier (0,6) un peu inférieur à celui de l'Allemagne (1 pour 1) ce qui est normal pour une industrie plus mûre.

### *3.3. Le Plan Biotech 2002*

La France investit environ 60 millions d'euros d'aides directes dans les biotechnologies soit sept fois moins que l'Allemagne et huit fois moins que la Grande-Bretagne.

Le gouvernement a cependant mis en place, à l'occasion du vote de la Loi de finances 2002, une série de propositions très favorables au secteur des biotechnologies. Le " Plan Biotech 2002 ", complété par le dispositif initié avec la réforme du PEA, des FCPR et des FCPI, devrait provoquer un fort effet de levier économique concrétisé par l'arrivée importante de nouveaux investissements en provenance des fonds de capital-risque et de capital développement français, européens et anglo-saxons qui pourraient désormais considérer la France comme un lieu privilégié d'investissement et de croissance.

Suite à la loi sur l'Innovation de 1999 qui a favorisé la création de cette jeune industrie prometteuse, l'augmentation de ses moyens financiers devrait favoriser sa croissance rapide et renforcer son potentiel fondé sur une recherche de qualité, de bons moyens d'investigation clinique, une synergie entre recherche publique et recherche privée, des entrepreneurs motivés et des fonds de capital-risque spécialisés.

#### *Garanties de prêts bancaires et garanties de fonds propres*

Le Plan Biotech 2002 a prévu la création d'un fonds de soutien au secteur des biotechnologies, géré par la SOFARIS au sein d'une filiale dédiée. Il comporte un volet dédié aux investisseurs en capital possédant une expertise ou une spécialisation dans le secteur des biotechnologies et leur apporte une garantie sur 50 à 70% de leurs apports en capital à des entreprises de Biotechnologie. Ce fonds participe également à la garantie de prêts à moyen et long terme aux entreprises. Sont éligibles les entreprises, soit financées par un fonds ayant une activité reconnue dans les biotechnologies, soit issues d'un laboratoire de recherche en biotechnologie, soit reconnues par l'ANVAR comme relevant du secteur des biotechnologies.

Ce dispositif devait permettre de garantir de l'ordre de 400 M€ de fonds propres ou de concours à long terme. En pratique, on a observé une très forte demande des organismes de capital-risque pour la garantie de fonds propres, 163 M€ de garanties ayant été attribués aux organismes de capital-risque ayant une équipe dédiée aux sciences du vivant

***Plan Biotech 2002 : Garantie de fonds propres (en € millions)***

Capital-risque régional	20
Autres	143
Avenir finance gestion FCPR et FCPI	8.0
AXA Private Equity (3 fonds)	15.3
BioAm	9.6
LCF Rothschild	14.4
H2 – I	15.0
Odyssée Venture	12.8
Sigefi ventures	14.4
Sofimac (2 Fonds)	4.0
SPEF Venture	15.0
Sudinnova et Sud Partners	2.4
Synergenes	8.0
Ventech (3 Fonds)	15.0
Viveris Management	8.0

Dans le même ordre d'idée, le plan prévoyait, des garanties de prêts bancaires aux sociétés innovantes d'un montant compris entre 20 M€ à 100 M€. Ce dispositif devait faciliter de grosses acquisitions de sociétés étrangères ou des investissements du type « bridge loan pre-IPO ». De telles opérations devaient bénéficier d'un ratio de garantie de 70%. En pratique, la garantie s'exerce sur seulement 50% du montant total du prêt, en cas de faillite et non à première demande : force est de constater que quelques dossiers sont à l'étude mais qu'aucun n'a été réalisé. Qui plus est la lenteur dans la mise en place du produit prêt et le refus des banques de prêter à des sociétés qui ne peuvent pas démontrer leur capacité à rembourser sont venus freiner l'efficacité du dispositif. Enfin la conjoncture récente du marché boursier rend moins crédible un schéma de financement d'acquisition par de la dette et le niveau ou la forme des garanties publiques n'y changera rien. Une banque ne prête pas à une entreprise qui ne peut pas démontrer qu'elle n'a pas le «cash-flow» pour la rembourser (réglementation bancaire, soutien abusif, et règles d'engagement internes des banques l'interdisent).

*Le fonds de co-investissement*

Le Plan Biotech 2002 prévoyait également la mise en place d'un Fonds de Co-investissement pour les Jeunes Entreprises (FCJE) doté par l'Etat et la Caisse des Dépôts et Consignations de 60 M€ et ouvert à la participation d'autres investisseurs comme la Banque Européenne d'Investissement, ayant pour vocation d'investir directement dans de jeunes entreprises aux cotés de leurs actionnaires initiaux.

Ce fonds de 90 M€ souscrits à égalité par l'Etat, la Caisse des Dépôts et Consignations et le FEI, prend des participations minoritaires dans les jeunes entreprises technologiques aux cotés et à la demande des fonds d'amorçage ou de capital-risque, principalement lors des seconds tours de financement. Il permet aux fonds d'investissements spécialisés dans les très jeunes entreprises de trouver un relais de financement. Compte tenu de ses règles d'investissement, ce fonds devait drainer au moins 120 M€ pour deux ans reconductibles, réinvestissements compris et sur tous les secteurs, en faveur des entreprises concernées.

Le fonds a été créé en mars 2002 et a commencé ses premiers investissements en mai 2002, ce qui fait que sur l'exercice 2002, le nombre de dossiers (13 dont 6 en Sciences de la Vie) et les montants investis (13.1 M€ dont 4.3 M€ en Sciences de la Vie) peuvent paraître modestes.

A fin août 2003, soit environ un an et demi après sa création, le FCJE avait reçu 352 dossiers dont 152 éligibles ont pu être étudiés et 40 sélectionnés, soit 25 %. Le fonds a investi 30,9 M€ dans 30 dossiers dont 11 en Sciences de la Vie pour 11.2 M€. De plus, 8 millions supplémentaires ont été approuvés et sont en cours d'investissement. Les montants moyens par dossier investi en Sciences de la Vie sont passés de 0,7 M€ en décembre 2002 à 1 M€ fin août 2003.

L'objectif actuel est d'avoir engagé 45 M€ fin 2003 et 70 M€ fin 2004 (y compris les premiers réinvestissements dans les sociétés existantes).

Au premier septembre 2003, les montants engagés (versés ou prévus) sont exactement 50 % - 50 % entre les secteurs TIC / Hardware et Sciences de la vie, répondant ainsi aux souhaits du Ministre de l'Economie et des Finances tels qu'ils avaient été annoncés à la création du Fonds en février 2002. Sachant que sur les dossiers reçus, les ratios sont respectivement de 71 % en TIC / Electronique et 29 % en Sciences de la vie.

Il faut toutefois souligner que le FCJE, compte tenu de son montant (90 M€ pour deux ans reconductibles, réinvestissements compris, et sur tous secteurs), de ses règles d'intervention (à la demande de capital-risqueurs, pour la moitié des tours au plus et lorsqu'il n'y a pas de solution privée pour des entreprises jugées viables), de la conjoncture fortement déprimée du marché qui a précisément motivé sa création, n'a cependant ni les moyens, ni la mission d'inverser à lui seul une tendance à la fois massive, durable et mondiale dont il s'efforce simplement, et de son mieux, d'atténuer l'impact.

Par ailleurs, si les résultats, après seulement moins d'un an de fonctionnement, - donnée qui n'est pas à négliger étant donné la complexité de mise en œuvre d'un tel fonds -, et les délais d'exécution des premières mesures nécessaires à l'étude des projets qui lui sont soumis, peuvent paraître en demi-teinte, le démarrage pouvant objectivement être qualifié de lent, le fonds semble rattraper son retard car outre les 13 millions déjà réellement investis, 30 millions d'Euros sont à ce jour engagés dont la moitié en biotechnologie et le nombre de dossiers ne cesse de croître. Dès lors, 1/3 du fonds a été engagé en moins d'un an ce qui laisse présager que les engagements faisant état de 90 millions sur 2 ans seront respectés.

\*

\* \*

En 2003, les engagements de l'Etat envers le secteur des biotechnologies devaient conduire vers un montant d'investissement public proche de 135 millions d'euros (aides réseaux RRIT + ANVAR + SOFARIS prêt & garantie). Reste à vérifier si ces engagements n'ont pas été révisés à l'aune des économies budgétaires. Une fois connu le chiffre exact de l'aide publique nous serons en mesure de calculer le rôle de levier que celle-ci joue. Il s'agit tout simplement de considérer que pour 135 millions d'euros public le secteur arrive à lever 230 millions d'euros privés, soit un levier raisonnable de 0,6.

## CONCLUSION

En 2002, l'hétérogénéité et la jeunesse, voire l'immaturité du secteur français des biotechnologies sont ses principales caractéristiques. L'avenir des biotechnologies françaises est encore incertain, malgré un grand dynamisme. Le gouvernement doit maintenant passer à la vitesse supérieure pour permettre à la biotechnologie française de conquérir une place de choix au plan international et le nouveau statut de Jeune Entreprise Innovante cristallise les espoirs du secteur.

Le panorama dressé ici souligne en effet le caractère hétérogène de ce secteur, qui rassemble une poignée de sociétés matures, présentées dans le classement, et une kyrielle de start-ups. Les plus « grosses » sociétés, dans lesquelles figurent les sociétés cotées en bourse, emploient 100 personnes en moyenne, ont levé plus de 50 millions d'euros depuis la création, ont plusieurs médicaments en développement ou sur le marché et réalisent un CA variant de 5 à plus de 100 millions d'euros. De manière classique, les sociétés qui ont le plus de médicaments en développement sont celles qui ont levé le plus de fonds pour financer leurs programmes de recherche. La mise sur le marché d'un médicament nécessite en effet en moyenne plusieurs centaines de millions d'euros d'investissement et de 10 à 15 années de recherche et développement clinique.

Le gros du peloton est encore cependant loin de ces leaders français. La plupart des entreprises n'ont pas de revenus, ce qui traduit la longueur des cycles de R&D et la jeunesse de l'industrie. Près du tiers des entreprises ont en effet moins de 3 ans et le nombre de création d'entreprises croît régulièrement. Plus globalement, les effectifs du secteur, qui emploie majoritairement des chercheurs, sont en hausse régulière et l'activité est essentiellement orientée vers la santé humaine.

Cette étude souligne ainsi clairement que croissance économique et santé publique sont les deux enjeux majeurs du soutien public au secteur des biotechnologies.

## SOURCES

Deloitte & Touche “*Survey on The French Biotechnology industry 2002*” une étude réalisée par Anhoury P. ; Gauttier-Dupont J.

Biocentury « *Financing Europe Next Generation* », 2003

Burrill & Company « *Biotech 2003* ».

Ernst & Young « *Endurance : The European Biotechnology Report 2003* ».

Ernst & Young « *Resilience : The American Biotechnology Report 2003* ».

Ernst & Young « *At the Crossroad : The German Biotechnology 2003* ».

Pierre KOPP & Thierry LAURENT “*Biotechnologies et hautes technologies : le retard français*” Rapport pour France Biotech, Juillet 2001

Price Waterhouse Coopers « *Money for Growth, The European Technology Investment Report 2002* ».