

# Rattraper notre retard en biotechnologies

**L'Europe souffre d'un retard important dans le secteur stratégique des biotechnologies. Loin derrière les Etats-Unis, elle pourrait passer derrière la Chine si elle ne remédie pas à une sous-alimentation financière chronique, explicable notamment par la faiblesse du capital risque, l'absence d'un marché boursier européen pour les valeurs technologiques de croissance et les faibles niveaux d'excellence et de productivité de la recherche. Il est cependant encore temps pour la France et l'Europe de revenir en bonne place dans la course grâce à des réformes structurelles à fort impact.**

**par Philippe Pouletty,  
Président de France Biotech  
et du Conseil stratégique  
de l'innovation**

**P**armi les hautes technologies, les biotechnologies constituent un secteur stratégique - d'un point de vue économique et social - à l'échelon international : plus de 50 % des nouveaux médicaments en sont désor-

mais issus, notamment les plus innovants (par exemple insuline, hormone de croissance, facteurs de croissance recombinants, vaccins, anticorps monoclonaux pour le traitement des cancers, de maladies inflammatoires et infectieuses, thérapies cellulaires, bio-prothèses, nouvelles méthodes de diagnostic...). Près de 250 millions de malades dans le monde en bénéficient déjà.

## Une sous-alimentation financière chronique en Europe

Les PME de biotechnologies (plus de 3000 dans le monde, dont une majorité aux Etats-Unis) assurent le renouvellement du portefeuille de produits de l'industrie pharmaceutique mondiale, tout en contribuant à la création de valeur et d'emplois. Ce secteur serait déjà à l'origine de la création de près d'un demi million d'emplois dans l'économie américaine. Les ventes de médicaments biotechnologiques représentaient en 2003 plus de 10 % du total des ventes réalisées par l'industrie pharmaceutique mondiale, mais 40 % des nouveaux médicaments agréés cette année là par la FDA étaient issus des biotechnologies.

Une des caractéristiques de ce secteur est la longueur des cycles de développement des produits et l'importance des investissements nécessaires pour atteindre la rentabilité : il faut de 12 à 15 ans pour développer un nouveau médicament et de l'ordre de 300 à 700 millions de dollars d'investissement. De fait, moins d'une centaine d'entreprises de biotechnologies dans le monde ont atteint la rentabilité ! Le cycle de vie d'une entreprise typique est donc calqué sur celui du médicament : entre la découverte académique qui va motiver

le projet d'entreprise, la conclusion d'un accord de licence exclusive avec la *start-up*, les 3 à 4 levées de fonds successives auprès d'investisseurs en capital-risque (qui apporteront entre 50 et 100 millions de dollars), la conclusion d'accords de collaboration avec quelques laboratoires pharmaceutiques, l'introduction en bourse et les levées de fonds secondaires sur le marché boursier (entre 50 et 200 millions de dollars) ou la cession de l'entreprise, et enfin la mise sur le marché du premier médicament de la société, il se sera écoulé entre 10 et 15 ans.

Ce secteur draine 25 % à 35 % de tous les investissements (venture capital, levées en bourse) en hautes technologies au plan international. Mais l'Europe souffre d'un retard important. En 2003, le ratio Europe / Etats-Unis des investissements (venture capital et levées en bourse) dans les entreprises de biotechnologies n'était que de 16 %, et la capitalisation totale du secteur en Europe ne représentait que 22 % de la capitalisation des entreprises américaines. La France n'est que troisième en Europe derrière le Royaume Uni et l'Allemagne.

D'autres indicateurs (emploi, nombre d'entreprises, investissements dans le secteur, prise de brevets et médicaments mis sur le marché...) reflètent cette sous-alimentation financière chronique, explicable notamment par la faiblesse du capital risque, l'absence d'un marché boursier européen pour les valeurs technologiques de croissance, le faible niveau d'excellence et la faible productivité de la recherche universitaire française. Cette situation pourrait faire passer l'Europe, non seulement loin derrière les Etats-Unis, mais encore derrière la Chine, dont les élites formées aux Etats-Unis sont aujourd'hui rapatriées et contribuent à un effort de rattrapage sans équivalent.

Il est cependant encore temps pour la France et l'Europe de revenir en bonne place dans la course, notamment avec quelques réformes structurelles à fort impact, en évitant les mesurette ou le saupoudrage.

## Des facteurs de succès bien identifiés

Il est aisé d'identifier les facteurs qui ont permis l'essor fulgurant des biotechnologies aux Etats-Unis en 25 ans et de constater que les « clusters » de biotechnologies se sont développés autour d'un tout petit nombre de pôles d'excellence académiques. Les 350 sociétés de biotechnologies implantées dans la Silicon Valley se sont développées autour de Stanford University, Berkeley University et de l'Université de Californie San Francisco, véritables « usines » à recherche fondamentale et à Prix Nobel (7 en médecine et chimie), et ont drainé 4 milliards de dollars US d'investissements en moins de 10 ans. On observe la même concentration de matière grise et d'investissements en deux ou trois autres lieux, tels Boston (280 entreprises, 2,6 milliards de dollars US depuis 1995 autour de Harvard et du MIT, 12 Nobel de médecine et de chimie en 30 ans) ou San Diego (181 entreprises, 2,1 milliards de dollars US d'investissement autour du Scripps et du Salk Institute et de l'Université de Californie San Diego, 4 prix Nobels...). Une étude récente de France Biotech et du CSI comparant 27 universités et organismes de recherche américains et européens selon un index d'excellence bibliométrique démontre la suprématie de quelques universités américaines, la bonne position britannique et allemande, et le rang modeste français. Cette grave situation de la recherche académique française en sciences de la vie (pas de prix Nobel depuis 25 ans !) est aussi reflétée par une étude récente pour le gouvernement flamand et par les chiffres 2004 de l'OST.

Ces *start-up* américaines de biotechnologies, soutenues par une recherche académique excellente et très compétitive, ont bénéficié d'une chaîne de financement extrêmement performante, avec des acteurs aguerris : *business*

*angels*, fonds de capital risque alimentés par les fonds de pension, analystes et banques d'affaires les accompagnant dans leur introduction en bourse.

L'excellence de la recherche, le Nasdaq et sa chaîne de financement d'amont, ont ainsi permis d'installer durablement la suprématie des entreprises américaines dans ce secteur.

## Dynamiser la recherche académique via l'ANR

La France et l'Europe ont de solides atouts. Il faut dynamiser la recherche académique, promouvoir un petit nombre de pôles d'excellence public-privé, attirer les investisseurs et drainer l'épargne dans les PME innovantes, favoriser un relais boursier pour les entreprises les plus prometteuses, nourrir l'avenir avec quelques grands projets de recherche franco-européens.

Pour faire levier sur la recherche privée, il faut dynamiser la recherche publique (fondamentale et finalisée) notamment dans les secteurs émergents stratégiques grâce à une grande agence de moyens, l'Agence nationale pour la recherche. Les laboratoires universitaires américains bénéficient, par exemple en recherche biomédicale, de moyens financiers trois fois supérieurs aux laboratoires français, à PIB corrigé. 3 % du PIB en dépenses de R&D - la promesse de tous les pays européens - implique, en 2010, 20 à 25 milliards d'euros de dépenses annuelles supplémentaires, par rapport aux 35 milliards d'euros actuels ! Environ 40 % des 20 à 25 milliards doivent financer les laboratoires publics. La recherche privée (capital risque, capital développement, PME technologiques, grands groupes) se concentre en effet autour des pôles d'excellence académique et fait désormais ses choix au plan mondial : par exemple, le transfert récent des centres de recherche de Novartis, Pfizer, Aventis de l'Europe vers les Etats-Unis, la concentration du capital risque dans la Silicon Valley, les investissements majeurs en Chine...

Il faut dynamiser la recherche publique en misant sur l'élitisme (l'excellence) et en attribuant des moyens supplémentaires importants (au moins 10 milliards

d'euros d'ici 2010, financés par exemple sur recettes de privatisation de grands groupes technologiques) focalisés sur « les meilleurs chercheurs et les meilleurs projets » via l'Agence nationale pour la recherche (ANR), annoncée par le Gouvernement, et que le Conseil stratégique de l'innovation avait recommandé au Premier ministre en 2003 (« Fondation nationale de recherche »).

Cette agence de moyens (évaluation et financement; fondation d'utilité publique) devrait fournir des moyens complémentaires à ceux des EPST, EPIC, universités et instituts de recherche en finançant la recherche fondamentale et la recherche finalisée uniquement sur projets proposés par des chercheurs (projets de 3 à 5 ans, de 500 000 euros à 5 millions d'euros par projet) sur la base d'une évaluation internationale de la qualité scientifique du projet par des pairs. Elle devrait gérer les 3 milliards d'euros promis de 2004 à 2007. De nombreux pays appliquent avec succès ce mode de financement par projet avec des agences de moyens (Etats-Unis, Royaume-Uni, Irlande, Canada, Suisse...), alors que le financement par « organismes sclérosés » conduit à entretenir une certaine médiocrité et freine l'émergence des meilleurs chercheurs et des meilleurs projets. L'ANR favorisera l'émulation et la concurrence entre laboratoires des EPST, EPIC, universités et l'émergence de pôles d'excellence et attirera les jeunes chercheurs et les chercheurs brillants de l'étranger.

L'ANR doit focaliser ses efforts en recherche biomédicale et en nanosciences qui sont les secteurs stratégiques sous-financés. Un conseil international fondateur de l'ANR pourrait être très vite constitué avec les patrons de la NSF, du NIH, du Wellcome Trust, du Fonds suisse pour la science, de prix Nobel... afin de guider la définition des « bonnes pratiques internationales » pour l'ANR. L'ANR devrait être dirigée par un président gestionnaire chargé de mettre en place les bonnes pratiques, par un président du Conseil scientifique de réputation mondiale (de préférence un Français de l'étranger, voire un Européen non français) qui saura résister aux multiples

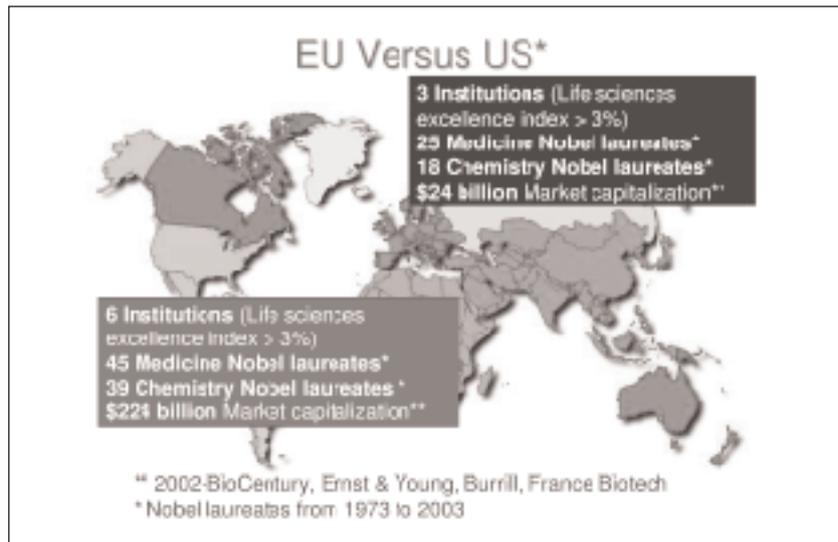
pressions endogames... La Caisse des Dépôts pourrait être le gestionnaire administratif des fonds afin d'alléger la structure de l'ANR. De multiples pressions s'exercent de la part des organismes de recherche pour éviter que l'ANR soit une véritable agence de moyens. L'évident conflit d'intérêt entre la réalisation de la recherche et l'évaluation de la recherche doit pousser le gouvernement à faire les bons choix, les bonnes pratiques de l'ANR pouvant s'inspirer des nombreux exemples réussis d'agences de moyens en Europe et aux Etats-Unis.

## Promouvoir un petit nombre de pôles d'excellence

Nous proposons une démarche pragmatique pour sélectionner et réaliser des pôles d'excellence.

Il s'agit tout d'abord de réaliser une cartographie des pôles d'excellence existants, secteur technologique par secteur technologique, basée sur la bibliométrie scientifique, la qualité du Centre hospitalier régional (pour les biotechnologies), la densité des aides Anvar, la performance économique des incubateurs, la densité de brevets, le volume des investissements en capital risque et, enfin, la densité du tissu industriel et technologique.

Il est nécessaire, ensuite, de renforcer les deux ou trois meilleurs sites existants afin d'atteindre la masse critique scientifique, financière et industrielle. Il nous faut construire quelques bâtiments de laboratoires ultramodernes sur ces sites (financés par la Région, des promoteurs privés ou la Caisse des Dépôts) ; transférer, après sélection sur la base de critères d'excellence, plusieurs dizaines d'unités de recherche INSERM, CNRS et CEA et de recherche clinique ainsi qu'une ou plusieurs grandes écoles ; instituer des incitations fiscales fortes dans un périmètre géographique limité (20 Km) autour de ces bâtiments, en étendant par exemple le statut de jeune entreprise innovante à des entreprises innovantes de plus de 8 ans et à des filiales de sociétés étrangères ; fournir aux universités impliquées dans ces pôles d'excellence des



Comparaison de l'excellence de la recherche aux Etats-Unis et en Europe.

capacités d'embaucher des personnels français et étrangers au prix du marché international, hors grille de salaire de la fonction publique ; enfin, publier tous les ans les paramètres d'excellence scientifique et économique pour chaque pôle.

Par exemple, pour la région parisienne, un pôle de biotechnologies à Palaiseau / Saclay (près de l'Ecole polytechnique et du CEA) serait souhaitable. Dans le Sud-Est, un pôle de bio-nanotechnologie à Grenoble serait logique.

Pour ce qui concerne le statut de la jeune entreprise innovante, permettant d'attirer les investisseurs français et étrangers dans les PME innovantes, que nous avons proposé au Président de la République en 2002, il est effectif depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et est envié à l'étranger. Plus de 750 entreprises bénéficient déjà de ce statut qui leur permet d'investir plus en recherche et développement et de créer plus d'emplois. Pendant 8 ans, les PME qui consacrent au moins 15 % de leurs dépenses à la recherche et développement sont exonérées de charges patronales, d'impôt sur les bénéfices et de taxes locales, et leurs actionnaires sont exonérés d'impôt sur les plus-values. Ce statut fait de la France le pays le plus attractif dans le monde au plan fiscal. Une exonération de l'ISF, espérée en 2005, rendra la « JEI » encore plus efficace. Déjà, les exemples d'entreprises créées grâce au statut JEI ou qui ont choisi la France plutôt que l'étranger abondent.

## Le rôle de l'assurance-vie et des nouveaux fonds de retraites

L'engagement récent des assureurs en faveur du capital investissement est une étape importante : d'ici 2007, six milliards d'euros supplémentaires au financement en capital des PME à fort potentiel de croissance, notamment des entreprises innovantes. Cet engagement fort, conforme à nos propositions au gouvernement, sera bénéfique aux entreprises, à l'emploi, à la recherche scientifique et à la croissance. Cette décision de la Fédération française des sociétés d'assurance devrait se traduire, dès 2005, par au moins un milliard d'euros investis par les fonds d'assurance vie soit dans des fonds d'investissement spécialisés de capital risque et de capital développement, soit directement dans des PME, avec une montée en puissance en 2006, 2007 et les années suivantes. Un contrôle annuel de ces investissements par la nouvelle Agence de contrôle des assurances présidée par l'ancien président de l'ANVAR permettra de confirmer l'engagement de l'assurance vie au service de notre économie. Si ces six milliards d'euros ne représentent qu'une fraction modeste des montants de l'assurance-vie - 800 milliards d'euros de stock et plus de 80 milliards de collecte annuelle - ils constitueront cependant une source majeure de capital et d'investissement pour les entreprises.

Après cette première étape, on peut espérer que les niveaux d'investissement de l'épargne française dans les PME se rapprocheront en quelques années des niveaux anglo-saxons. Le financement est en effet aujourd'hui un problème majeur pour les PME françaises de biotechnologies et les autres PME innovantes, et ce à tous les stades de leur développement, depuis la création jusqu'au développement à l'international. Cette problématique récurrente a été aggravée par la conjoncture économique, et ne va pas s'améliorer avec, notamment, les nouveaux ratios prudentiels annoncés par les Accords de Bâle II, qui inciteront les banques à se désengager du métier d'investisseur en capital. Les relais de financement qu'offrent les groupes d'assurance grâce aux produits d'assurance-vie et d'épargne retraite sont particulièrement intéressants, puisque ceux-ci ne sont pas soumis aux ratios prudentiels bancaires et vont bénéficier d'un important afflux de capitaux avec l'essor des plans d'épargne retraite populaire (PERP) et autres plans de retraite, en plus des produits d'assurance-vie traditionnellement très populaires. Deuxième produit financier détenu par les Français, l'assurance-vie est dans le portefeuille d'investissement de plus d'une personne sur quatre (26,5 % en mai 2003). En 2004, l'encours approche 1000 milliards d'euros. Diriger, à avantage fiscal équivalent, ne serait-ce qu'une petite partie de cette épargne vers les entreprises de croissance, notamment innovantes, constitue donc une contribution décisive à l'accroissement des disponibilités en fonds propres qui leur font particulièrement défaut ces temps-ci. Dans le même esprit, la loi Fillon offre de nouvelles opportunités de constitution volontaire d'une épargne retraite complémentaire, dont le plan d'épargne retraite populaire, et une partie de cette épargne devrait s'investir dans les PME innovantes.

En l'absence de relais de financement par les groupes d'assurance et les fonds de retraite, non seulement les PME françaises souffriraient d'une crise de financement, mais il est probable que les investisseurs étrangers, déjà très présents (entre 60 et 80 % du marché),

accéléraient leur offensive en colonisant le secteur du financement des entreprises non cotées.

## **Promouvoir un marché boursier européen des PME de croissance**

Un capital investissement plus robuste ne suffira pas et une meilleure santé des marchés boursiers sera indispensable pour permettre aux PME innovantes les plus vaillantes de faire une introduction en bourse et d'offrir une sortie financière aux investisseurs, tout en pérennisant les moyens de leur croissance. Malheureusement, nos marchés boursiers européens sont aujourd'hui fragiles. Sous-tendue par un manque d'appétence des investisseurs institutionnels et privés pour les PME qui tentent une introduction en Bourse, cette fragilité provient en partie du trop faible nombre de PME prometteuses et de leur anémie financière et opérationnelle avant l'introduction en Bourse. Muscler ces PME pendant plusieurs années avec du capital investissement dynamique et professionnel bien financé par l'épargne et l'assurance vie avant une introduction en Bourse est une des clés de l'amélioration des marchés boursiers et d'une croissance économique plus soutenue en France et en Europe. Hormone de croissance dédiée aux PME, le capital investissement, soutenu par la JEI (jeune entreprise innovante), le crédit impôt recherche et les six milliards d'euros issus de l'assurance vie, permettra d'accroître le nombre d'entreprises prometteuses pouvant aborder la Bourse et l'expansion internationale en meilleure posture, avec des produits mieux développés et plus innovants, une équipe de management plus solide et donc un potentiel plus élevé de plus-value pour les épargnants.

Parallèlement à la directive européenne sur le prospectus financier, effective le 1<sup>er</sup> juillet 2005, une initiative favorisant la consolidation des marchés existants (LSE, Euronext, Deutsche Börse) est indispensable à une économie européenne dynamique. Pour attirer les investisseurs français dans les introductions en Bourse de PME, nous venons de proposer au gouvernement, en com-

mun avec Euronext, le statut de la jeune entreprise cotée (JEC). Dans la continuité du statut de la jeune entreprise innovante, ce statut offrirait des avantages fiscaux aux investisseurs qui prennent des risques : exonération d'impôt sur les plus-values, exonération d'ISF, et exonération de droits de succession, permettant à des « Google » français de voir le jour en évitant le rachat des plus belles PME françaises par des sociétés étrangères, comme cela a été le cas par exemple pour Sofamor, Kelkoo ou Immunotech. Ce statut JEC aurait des résultats rapides et marquants sur les PME, la croissance et la rentabilité du capital investissement.

## **Financer deux grands projets de recherche structurants franco-européens**

Le génome humain fait déjà partie du passé. La prochaine révolution pourrait être dans le domaine du « médicament intelligent », à la confluence des nanosciences et des thérapies cellulaires. Le médicament de 2025 sera probablement un microimplant capable de « diagnostiquer et de traiter ». Le vieillissement cérébral est un des grands enjeux de notre santé publique et notre société. Comprendre les mécanismes de développement et de vieillissement du cerveau et développer des traitements préventifs et curatifs nous permettant non seulement de « vivre vieux » mais de « bien vivre vieux » est à la portée de la recherche en sciences de la vie du XXI<sup>e</sup> siècle. La France et l'Europe peuvent être leaders dans le médicament intelligent et la prévention du vieillissement cérébral.

En recherche et innovation, nul ne dispose d'une situation acquise. Etre en retard nous offre aujourd'hui l'opportunité de revenir au premier plan mondial en moins de 10 ans, à condition d'un plan cohérent de réformes ambitieuses, structurantes et durable. L'enjeu est de taille : les biotechnologies améliorent la qualité de la vie et la prolongent ! •

