

Le nouvel économiste, le 2 octobre

## Industrie Pharmaceutique : au risque près

La vague d'acquisition des start-up de biotechnologies par les grands laboratoires n'est pas sans risque. Mais l'enjeu en vaut la chandelle.

«Un requin a besoin de poissons pilotes», prévient Eric Poincelet, commissaire général du salon Eurobio 2008. Le requin, c'est le grand laboratoire pharmaceutique quand les poissons pilotes sont les nombreuses start-up de biotechnologies qui gravitent autour. Deux industries que tout oppose et qui, par conséquent, restaient jusque là assez éloignées l'une de l'autre.

Si le modèle économique des grands laboratoires repose sur une structure souvent figée, «institutionnalisée», les start-up de biotechnologies ont à coeur de conserver un cadre souple et autonome. Alors qu'est-ce qui motive aujourd'hui les grands laboratoires à franchir le cap et à se rapprocher des biotechnologies à tout prix? Roche a déboursé près de 44 milliards de dollars pour racheter sa filiale, [Genentech](#). L'Américain [Bristol-Myers](#) entend toujours acquérir 83% de ImClone pour 4,5 milliards. En Allemagne, [Boehringer Ingelheim](#) devrait racheter la société de biotechnologie Actimis pour 515 millions de dollars. En France, on se situe encore dans l'étape du partenariat; près de 700 millions d'euros ont été investis dans les biotechnologies en 2007, un record. Pour cause: «Il n'y a plus un seul produit dans lequel la bio-technologie n'intervienne pas», rappelle Didier Hoch, président du comité biotechnologie du syndicat national de l'industrie pharmaceutique, le Leem. Les grands groupes pharmaceutiques, en quête d'innovation et soumis à la rude concurrence des génériques se sont lancés dans une course effrénée au rachat de ces start-up de biotechnologie, au partenariat et à la prise de participation. Ils connaissent pourtant le risque encouru lors du rachat d'une start-up: freiner sa capacité d'innovation en lui imposant un modèle plus structuré.

Augmentation du coût de R&D, perte de brevets et menace des génériques... plus le temps passe et plus les grands laboratoires progressent en terrain miné. De fait ils sont plus que jamais en quête d'innovation, et semblent se jeter à corps perdu dans les biotechnologies. Les rachats de start-up par les grands laboratoires pharmaceutiques se multiplient. Le géant suisse Roche a ainsi racheté sa filiale [Genentech](#) pour 43.7 milliards de dollars. L'Américain [Bristol-Myers](#) entend toujours acquérir 83% de ImClone pour 4,5 milliards. En Allemagne, [Boehringer Ingelheim](#) devrait racheter la société de biotechnologie Actimis pour un total de 515 millions de dollars. En France, l'année 2007 a été une année record en termes de financement avec près de 700 millions d'investissements dans les biotechnologies, dont 514 millions d'euros levés sur le marché boursier et 157 auprès d'investisseurs en capital-risque, selon une enquête menée par France Biotech. En 2006, le chiffre d'affaire mondial des biotechnologies s'élevait à plus de 73 milliards de dollars (+16% par rapport à 2005) dont 75% provenaient d'entreprises américaines.

Les entreprises européennes totalisent quant à elles un chiffre d'affaires de 11,5 milliards en 2006 (+17%). A grand renfort de licences, partenariats, prises de participation et rachats, les géants de la pharmacie se lancent à la conquête des petites entreprises de biotechnologie. Une situation inédite et surprenante pour des entités «à l'ADN totalement opposé», comme le souligne Eric Poincelet, commissaire général du salon **Eurobio** 2008. Jusqu'à présent grands laboratoires et start-up se méfiaient les uns des autres, craignant d'un côté de freiner l'innovation et de l'autre de perdre

l'autonomie. Alors quelles sont aujourd'hui les motivations de l'industrie pharmaceutique? Les acquisitions ne risquent-elles pas de tuer dans l'oeuf les start-up innovantes?

En quête de relais de croissance

L'industrie pharmaceutique mondiale est confrontée à plusieurs défis. Les médicaments blockbusters s'épuisent. «La productivité des laboratoires pharmaceutiques est faible au niveau de la recherche et de la découverte de nouvelles molécules. Ils ont des difficultés à renouveler leur portefeuille médicamenteux. Ce sont de bonnes machines à développer, fabriquer et commercialiser les médicaments, mais pas vraiment à innover: les nouveaux projets doivent passer par les tamis multiples du marketing, de la communication, etc. Les projets font plus consensus que nouveauté», explique le docteur Philippe Pouletty, président de France Biotech. Conséquence: les médicaments se bousculent de moins en moins dans les pipelines, «les laboratoires ayant beaucoup de mal à fournir en produits leur chaîne marketing- vente», précise Guy-Charles de la Horie, directeur Général de Néovacs. Les grands laboratoires doivent également faire face à la concurrence de plus en plus importante des médicaments génériques, favorisée par les politiques de réduction des coûts de santé réalisées dans les différents pays développés. Le marché des génériques devait croître annuellement de 9% pour atteindre 75 milliards d'euros en 2008, selon une estimation faite en 2005. Par ailleurs, la plus grande vigilance des autorités de santé (FDA américaine, EMEA européenne, etc.) face aux apports thérapeutiques des nouveaux produits et à leurs effets secondaires se traduit par des autorisations de mise sur le marché de moins en moins nombreuses. Les grands laboratoires sont en quête de nouveaux relais de croissance, alors qu'un certain nombre de leurs produits phares verront leur brevet expirer dans les prochaines années. Ce sera par exemple le cas en 2012 pour [Bristol-Myers Squibb](#), avec son anticoagulant vedette qu'est le Plavix. Enfin, si les besoins en matière de santé sont infinis, les ressources qui peuvent y être consacrées sont limitées. Les systèmes de remboursement des dépenses de santé publics ou privés tentent de freiner la consommation de médicaments en volume comme en valeur par le déremboursement.

Les biotechnologies, vivier de l'innovation

Les grandes structures tentent de raccourcir les délais de découverte et de mise sur le marché des nouveaux médicaments. Les grands laboratoires se sont donc lancés dans une course acharnée à l'acquisition d'entreprises de biotechnologies, vivier par excellence de l'innovation. «Les biotechnologies sont partout présentes dans le secteur du médicament. Les biomédicaments représentent 30 à 40% de l'industrie. Les biotechnologies interviennent également dans la R&D des médicaments chimiques pour déterminer des cibles et développer des réactifs. Elles se retrouvent aussi dans la production via le contrôle qualité. Il n'existe pas un seul produit dans lequel la biotechnologie n'intervienne pas», rappelle Didier Hoch, président du comité biotechnologie du Leem. 40% des entreprises de biotechnologie ont une activité en santé humaine. Elles se consacrent en majorité à la cancérologie (18% des produits thérapeutiques en développement et 15% des projets dans le diagnostic), aux maladies infectieuses (12% et 15%), aux maladies du système immunitaire (12% et 11%), ainsi qu'au système nerveux central (8% et 6%). Selon l'étude menée par France Biotech, le pipeline reste assez conséquent avec 155 médicaments en développement au sein des entreprises françaises de biotechnologie en 2007, dont 65 en phase de développement clinique. «Les 10 plus grands succès en médicaments sortent de petites entreprises qui avaient moins de 5 ans au moment de leur découverte», se félicite le docteur Philippe Pouletty qui préconise un mariage

«biotech-medtech»: «Nous nous dirigeons vers des thérapies de plus en plus complexes, qui marieront des dispositifs médicaux, des nanotechnologies et de la biologie. A ce niveau, la France et l'Europe ont une opportunité à saisir.» Un conseil que l'industrie pharmaceutique met en application, en étant le principal partenaire des entreprises de biotechnologie (24%). Autre motivation: la lutte contre les génériques. Les start-up fabriquent des médicaments perfectionnés, plus difficiles à copier, un atout dans un contexte où la consommation de médicaments génériques est toujours plus encouragée par les politiques de santé publique.

Un modèle économique quelque peu particulier

Pour Eric Poincelet d'**Eurobio**, «l'acquisition ou la prise de participation dans une start-up de biotechnologie suit une logique «win-win-win-win»: pour l'acquéreur, la start-up, l'actionnaire et le consommateur». Cependant, elles ne sont pas sans risques: le modèle de développement des biotechnologies reste complexe à appréhender pour l'investisseur particulier. Dès leur création, les entreprises de biotechnologie s'entourent d'un réseau de partenaires dont le nombre tend à croître avec l'âge de la société. Les entreprises de biotechnologies, principalement celles réalisant un effort de recherche consacré à la découverte et au développement de nouveaux médicaments, ne réalisent des ventes que tardivement (un cycle de développement durant entre 10 et 15 ans) et donc ne développent pas de chiffre d'affaires durant les premières années de leur vie. Parmi les 62 entreprises interrogées par France Biotech, 82% ont un taux de croissance négatif, représentant 51 entreprises. Ainsi, les 22 entreprises de plus de 10 ans réalisent à elles seules 89% du chiffre d'affaires total de l'échantillon. Plus les sociétés sont jeunes, moins leur taux de croissance est élevé, voire peut être nul et négatif (82%). L'horizon de rentabilité est donc souvent éloigné pour les acheteurs, souvent entre 2 et 5 ans. Le caractère aléatoire des recherches et des études cliniques présente aussi un risque élevé. Ce qui explique que les valeurs cotées à Paris sont particulièrement volatiles: au mois de septembre la plus grosse capitalisation du secteur, [Nicox](#), a ainsi connu de très fortes variations. Une incertitude qui empêchait la ruée des laboratoires dans le secteur. Le fait de disposer d'un portefeuille toujours plus important d'entreprises, et donc de projets diversifiés, leur permet maintenant de diminuer les risques d'échecs.

Un modèle culturel basé sur la flexibilité

L'autre hiatus est culturel: les innovations de rupture viennent de la recherche fondamentale du monde universitaire, via les petites entreprises de biotechnologie. Ces dernières attirent les chercheurs grâce à leur cadre souple et leur participation au capital. Beaucoup de ces petites sociétés craignent que les grands laboratoires - au système souvent figé - détruisent leur modèle basé sur la flexibilité. «La créativité est à la base des innovations de rupture. Les chercheurs les plus brillants aiment l'autonomie et sont souvent réfractaires au consensus et au cadre rigide des grandes entreprises. Ils ne veulent pas perdre de temps en réunions et rapports à rendre», constate le docteur Philippe Pouletty, qui invite les acquéreurs à «ne pas se comporter en dinosaures».

Les universités, berceaux des start-up

Les start-up de biotechnologie naissent au sein des universités publiques. «Les chercheurs fondent leur petite société puis attirent ensuite des partenaires financiers, technologiques et humains pour poursuivre leur développement», décrit Didier Hoche. L'analyse du business-model des entreprises de biotechnologies entre 2003 et 2007, réalisée par France Biotech, révèle une contraction de la R&D

propriétaire et de la R&D partenariale chez ces start-up. Celles-ci privilégient de plus en plus la fourniture de produits et de services aux laboratoires. Se concentrer sur les molécules phares des géants leur garantit un revenu confortable. Cette évolution résulte des difficultés rencontrées par ces pépites dans le financement auprès du capital-risque. Elles se doivent donc de générer des revenus. Alors qu'elles étaient à 56% propriétaires R&D en 2002, elles ne sont que 42% en 2006. «Le travail d'un chef de laboratoire est principalement de chercher des financements, car l'activité de recherche ne génère pas de revenus», déplore gourmandes en cash. Afin de survivre et de faire valoir leur place sur le marché, elles doivent lever les fonds nécessaires à leur développement. La faiblesse du dollar joue en faveur des grands laboratoires européens qui viennent acheter des start-up de biotechnologies aux Etats-Unis. Si la majorité des acquéreurs ne sont pas américains, les cibles se trouvent, elles, en Californie et dans le Massachusetts. Ainsi, le Suisse Roche a justifié le rachat de [Genentech](#) par un franc suisse fort. Mais, comme le souligne le docteur Philippe Pouletty, «la raison est aussi à rechercher dans la présence aux Etats-Unis des plus grands cerveaux mondiaux, ainsi que dans la chaîne de financement rendue aisée par un marché boursier puissant et une forte politique d'aide». Et pourquoi ne pas attirer les talents directement au sein de son laboratoire «Il y a un tel foisonnement d'innovations qu'un laboratoire ne peut pas tout regrouper chez lui. Les différents savoir-faire sont impossibles à fédérer dans une seule entité. Un laboratoire qui veut être à la pointe dans un domaine doit développer un réseau privé et académique», explique Didier Hoch du Leem. En France, la tendance est au partenariat et à la prise de participation. La majorité des biotechs françaises sont trop récentes pour susciter les envies de rachat des grands laboratoires. «Ce sont essentiellement les sociétés de capital-risque qui investissent dans le secteur, mais la situation évolue», rappelle Didier Hoch. Si la France est en retard, elle prend toutefois le chemin des rachats, une stratégie indispensable dans l'acquisition de molécules innovantes.

#### Intégration et créativité

Des rachats qui doivent nécessiter les plus grandes précautions de la part des grands laboratoires: laisser à la «biotech» intégrée dans le grand groupe assez d'autonomie pour ne pas brider sa créativité. Un état d'esprit que les géants auraient désormais intégré. «Comme les industriels s'intéressent aux biotechnologies, il est dans leur intérêt de faire attention à elles. Ils s'adaptent à un mode de fonctionnement plus souple car leur avenir est en jeu», explique Didier Hoch. Même son de cloche chez Guy Charles de la Horie de Néovacs, qui est lui aussi confiant dans les bonnes intentions de l'industrie pharmaceutique: «Un laboratoire rachète quand il croit en la valeur du produit, en l'efficacité de l'équipe en place. Il a donc tout intérêt à garder le modèle.»

**Sovanny Chhun**