

DÉCRYPTAGE GRAND ANGLE

Investir dans les Sciences de la Vie : la Biotechnologie



— Par les experts de —
 zonebourse



zonebourse
Premium

Optimisez la performance de vos investissements

Stock screener

Top listes

Rapports financiers

Conseils

Portefeuilles Réels Zonebourse

iOS app offerte



Tous les outils et conseils.

Les meilleures opportunités, sur tous les marchés.

Un seul abonnement.

[Découvrir](#)

Sommaire

La Biotechnologie, du neuf avec du vieux **6**

Comprendre le modèle économique d'une Biotech **11**

Les biotechs rouges, le parcours du combattant **14**

Une course contre la montre et contre les probabilités **19**

Le processus d'investissement **22**

Principe N°1 : un portefeuille de développement de qualité, tu choisiras **23**

Principe N°2 : d'un financement adéquat, tu t'assureras **26**

Principe N°3 : des partenariats, tu privilégieras **27**

Principe N°4 : vigilant, tu seras **28**

3 types de stratégies **30**

Les Biotechs européennes **31**

La gestion active **34**

La gestion passive **38**

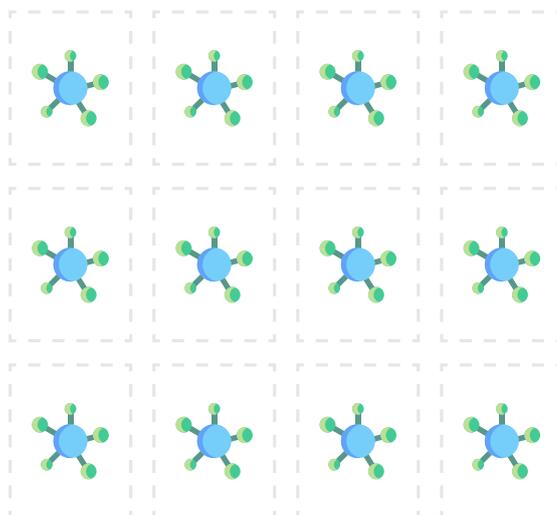
Ce que vous trouverez dans ce dossier

1

- ✓ Une description de l'univers des biotechnologies
- ✓ Une synthèse du parcours d'un traitement de sa découverte à sa commercialisation
- ✓ Des statistiques objectives sur le coût et le taux de réussite d'un développement clinique
- ✓ Une méthode pour estimer le potentiel d'une société de biotechnologie cotée en bourse

2

Une sélection de laboratoires qui présentent de l'intérêt



Édito



Franck Morel

Président Fondateur de Zonebourse.com

Après le Cannabis et la Cybersécurité, je suis fier de vous présenter notre troisième dossier d'investissement consacré au secteur des Biotechnologies.

Les décryptages Zonebourse identifient et analysent des thématiques d'investissement porteuses à long terme, pour vous aider à profiter des meilleures opportunités dans les secteurs d'avenir grâce aux puissants outils Surperformance. Bonne lecture à tous.

Franck Morel



Anthony Bondain

Rédacteur en chef Zonebourse.com

Les biotechnologies... un secteur que les investisseurs adorent, même s'il leur fait souvent passer des moments difficiles.

En bourse, investir dans une « biotech », c'est aspirer au grand frisson, celui du succès clinique d'un traitement arrivé lentement à maturation. Mais pour un succès, combien d'échecs ?

Zonebourse vous propose une plongée dans le secteur, pour en comprendre les enjeux et éviter les pièges habituels.

Vous disposerez aussi d'une sélection de solutions d'investissement selon que vous voudrez agir seul, être accompagné ou vous laisser porter.

Anthony Bondain

LA BIOTECHNOLOGIE, DU NEUF AVEC DU VIEUX



De jeunes pousses au milieu des géants.

Pendant plusieurs décennies, l'investissement dans le secteur des sciences de la vie passait essentiellement par de grands laboratoires pharmaceutiques en situation oligopolistique ou quasi-oligopolistique.

La donne a commencé à changer dans les années 1980, avec l'apparition de nouveaux acteurs. Certains ont émergé en profitant d'une évolution structurelle du secteur, comme les fabricants de médicaments génériques.

D'autres se sont appuyés sur la découverte et l'innovation pour explorer de nouveaux territoires. Ce sont ces derniers qui vont nous intéresser, car ils sont désormais bien implantés dans le paysage boursier.

Ces acteurs, couramment appelés « biotechs », sont même devenus un thème d'investissement à part entière avec ses spécificités, ses codes et son échelle du risque inédite.

Un secteur haut en couleurs.

Nous allons démarrer avec quelques précisions. Le document que vous êtes en train de lire se concentre sur la biotechnologie médicale. On parle de biotechnologie « rouge », pour la distinguer de la biotechnologie « verte » (qui concerne l'agriculture), de la biotechnologie « jaune » (qui a trait à l'environnement) et de la biotechnologie « blanche » (tournée vers les applications industrielles).

Il ne sera pas question non plus de sociétés mêlant technologie et santé, souvent apparentées parce qu'elles sont innovantes et qu'elles évoluent dans des sphères connexes, mais qui ne répondent pas aux mêmes enjeux ni aux mêmes mécaniques.

Enfin, notre approche concerne essentiellement les sociétés qui en sont à un stade précoce, c'est-à-dire qui ne génèrent pas encore suffisamment de ressources pour autofinancer leur recherche.



“

Il y a toujours une contrepartie à un potentiel extraordinaire : c'est un risque hors du commun

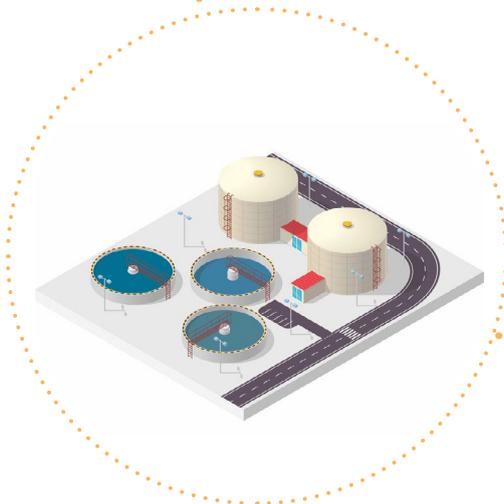
Les Biotechnologies, un secteur haut en couleurs

Les quatre grandes spécialités de la biotechnologie

**Exploration
du potentiel thérapeutique**



**Résistance,
rendement des plantes**



**Traitement des pollutions
et protection de l'environnement**



**Remplacement
des procédés polluants classiques**

Des techniques qui évoluent et s'étoffent avec le temps (OCDE)

La biotechnologie rouge, ou biotechnologie médicale,
couvre plusieurs spécialités

Bio
informatique

Protéines
et molécules

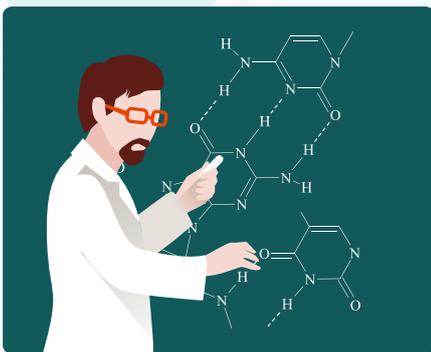
Vecteurs
de gènes

Techniques
des procédés

Cellules
et tissus

Nano
Biotechnologies

ADN/ARN





La définition

La biotechnologie se définit comme « *L'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services* » (OCDE), ou plus simplement comme « *toute technique utilisant des êtres vivants, généralement après modification de leurs caractéristiques génétiques, pour la fabrication industrielle de composés biologiques ou chimiques ou pour l'amélioration de la production agricole* » (Larousse).

Si vous pensez que les laboratoires du XXI^{ème} siècle n'ont rien inventé, vous avez triplement raison :

- ✓ D'abord parce qu'un boulanger, un vigneron ou un brasseur utilisent la biotechnologie depuis la nuit des temps.
- ✓ Ensuite parce que l'essor de la biotechnologie rouge trouve son origine dans la découverte de l'ADN en 1953.
- ✓ Enfin parce que Genentech est considéré comme le premier vrai laboratoire de biotechnologie à être entré en bourse et que cela remonte à 1981. Trente-huit ans plus tard, le pionnier Genentech existe toujours au sein de Roche, dont il est un pilier.

Actuellement, environ 4 médicaments sur 5 en développement sont issus de la recherche biotechnologique, ce qui en dit long sur l'importance qu'elle a prise.

En bourse, le secteur suscite un grand engouement, un peu à l'image des valeurs internet à la fin des années 1990. Les investisseurs ont l'espoir de réaliser de grosses plus-values, bien plus que ce qu'ils sont susceptibles d'obtenir avec un acteur de l'économie traditionnelle.

Mais il y a toujours une contrepartie à un potentiel extraordinaire : c'est un risque hors du commun.

COMPRENDRE LE MODÈLE ÉCONOMIQUE D'UNE BIOTECH



Avec les sociétés de biotechnologie, on peut dire que la Bourse retrouve sa fonction première : fournir des capitaux au porteur d'un projet en le mettant en relation avec des investisseurs prêts à l'accompagner. Mais miser sur un acteur de la biotechnologie, c'est accepter une approche moins rationnelle du marché. C'est aussi un pari à haut risque qui nécessite d'avoir le cœur bien accroché.



Miser sur un acteur de la biotechnologie, c'est accepter une approche moins rationnelle du marché

A première vue, il faut même être un peu inconscient pour investir dans une biotech. **Cela revient à placer de l'argent avec un risque maximum en espérant qu'à l'issue d'un processus long et complexe, la société commercialisera un produit ou une technologie qui rapportera des millions, voire des milliards.**

Financièrement, une biotech est une entreprise qui vit sur sa trésorerie tant qu'elle ne génère pas suffisamment de revenus. Un peu comme n'importe quelle activité en somme ?

Pas vraiment, parce que le facteur temps et la probabilité d'échec total viennent compliquer l'équation. Si vous décidez de planter des fruitiers et de vendre des pommes, vous serez déficitaire au démarrage du projet, mais il est probable que vous dégagerez votre premier chiffre d'affaires assez rapidement avec un degré relativement élevé de certitude.

Si vous créez une biotech, vous attendrez plusieurs années avant de générer votre premier chiffre d'affaires. Vous ferez face à une longue phase de recherche et de développement avant de pouvoir, in fine, gagner suffisamment d'argent pour couvrir vos frais (si vous en êtes arrivés là, vous aurez d'ailleurs sans doute beaucoup plus que le nécessaire).

Pour cela, il faut non seulement chercher, mais surtout trouver. Pour assurer sa survie pendant cette période, la société repose intégralement sur les financements extérieurs. Ceux-ci prennent la forme d'aides publiques et de levées de fonds durant une bonne partie de l'existence de l'entreprise.

Si sa recherche est suffisamment prometteuse, la société de biotechnologie peut aussi attirer l'attention d'un acteur dont les capacités financières sont plus importantes, capable de financer la poursuite du processus, généralement en contrepartie d'un accord de licence voire d'une part au capital. Parfois, les travaux ou les produits sont si intéressants qu'un grand groupe pharmaceutique décide de casser sa tirelire pour racheter l'entreprise en totalité.



**De 10 000 molécules criblées à 10
qui feront l'objet d'un dépôt de brevet
et 1 qui parviendra à passer
toutes les étapes de tests
et d'essais cliniques
pour devenir un médicament,
le chemin de l'innovation au malade
est long, complexe et coûteux.**

(Citation du LEEM)

Les biotechs « rouges », le parcours du combattant

La vie d'un médicament n'est pas de tout repos. Elle est longue, semée d'embûches et sujette à rebondissement. Il faut identifier une nouvelle entité, comprendre son fonctionnement, trouver son utilisation optimale, son dosage, la tester, déterminer son profil de risque, la retester, la confronter à ses comparables, se frotter aux agences réglementaires, puis aux autorités de remboursement, avant d'espérer la vendre. Toute cette période de développement est longue, soumise à un strict formalisme et coûteuse.



Recherche fondamentale

Au commencement, un laboratoire isole une entité moléculaire dont les caractéristiques thérapeutiques sont intéressantes.

En moyenne, cette phase de recherche fondamentale est la plus longue du processus : elle dure près de quatre ans.

Souvent, elle est abritée par un institut ou une structure pédagogique. C'est durant cette période qu'un brevet est déposé.





Préclinique

Si l'entité moléculaire présente suffisamment d'intérêt, elle peut accéder à la phase suivante, dite « préclinique ».

Durant cette période, qui dure en général moins d'un an, les chercheurs la testent sur différents modèles, jusqu'à des animaux, pour déterminer son efficacité (pharmacologie), sa toxicologie et différents autres paramètres.

Phase 1

Si la molécule présente toujours un intérêt, le laboratoire peut déposer une demande d'essai clinique, qui lui permettra de commencer à tester ses effets sur l'homme.

Le médicament entre alors en phase 1. Il est testé sur un petit nombre de sujets sains (ou sur des malades dans certains domaines) pour déterminer sa sécurité d'emploi, ses hypothèses de dosage et l'existence d'éventuels effets secondaires. La phase 1 est relativement brève (un peu moins d'un an et demi en moyenne).

Précision importante, seul un médicament sur dix atteint la phase clinique.



Phase 2

Si l'essai est concluant, démarre la phase 2, divisée en général en deux parties.

En phase 2a, dite précoce, le traitement est administré à des patients pour valider certaines hypothèses précliniques, affiner la posologie et améliorer la connaissance des effets indésirables.

En phase 2b, la cohorte de patients est plus large et les critères d'efficacité prennent plus d'importance.



Le passage de la phase 2 à la phase 3 est charnière :

31% seulement des candidats qui sont parvenus en phase 2 atteignent le stade suivant.

Phase 3

Lorsque la phase 2b est suffisamment probante, le candidat-médicament peut accéder à la phase 3, que l'on appelle aussi étude pivot.

Elle permet de comparer l'efficacité du candidat par rapport au traitement de référence, s'il existe. Sinon, un groupe placebo est constitué.

Cette phase est évidemment fondamentale et soumise à un formalisme strict.

Elle est aussi fort coûteuse car elle concerne généralement de grandes cohortes de patients.



Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Si le traitement se révèle efficace, le laboratoire a accompli une grande partie du chemin, mais n'en a pas terminé avec la procédure, loin de là.

Il peut déposer une demande de mise sur le marché auprès des agences du médicament compétentes, par exemple l'European Medicine Agency (EMA) si l'objectif est de vendre en Europe ou la Food & Drug Administration (FDA) si c'est le marché américain qui est visé.

Il peut aussi évidemment soumettre son dossier à plusieurs agences, en s'adaptant aux spécificités de chacune d'elles.

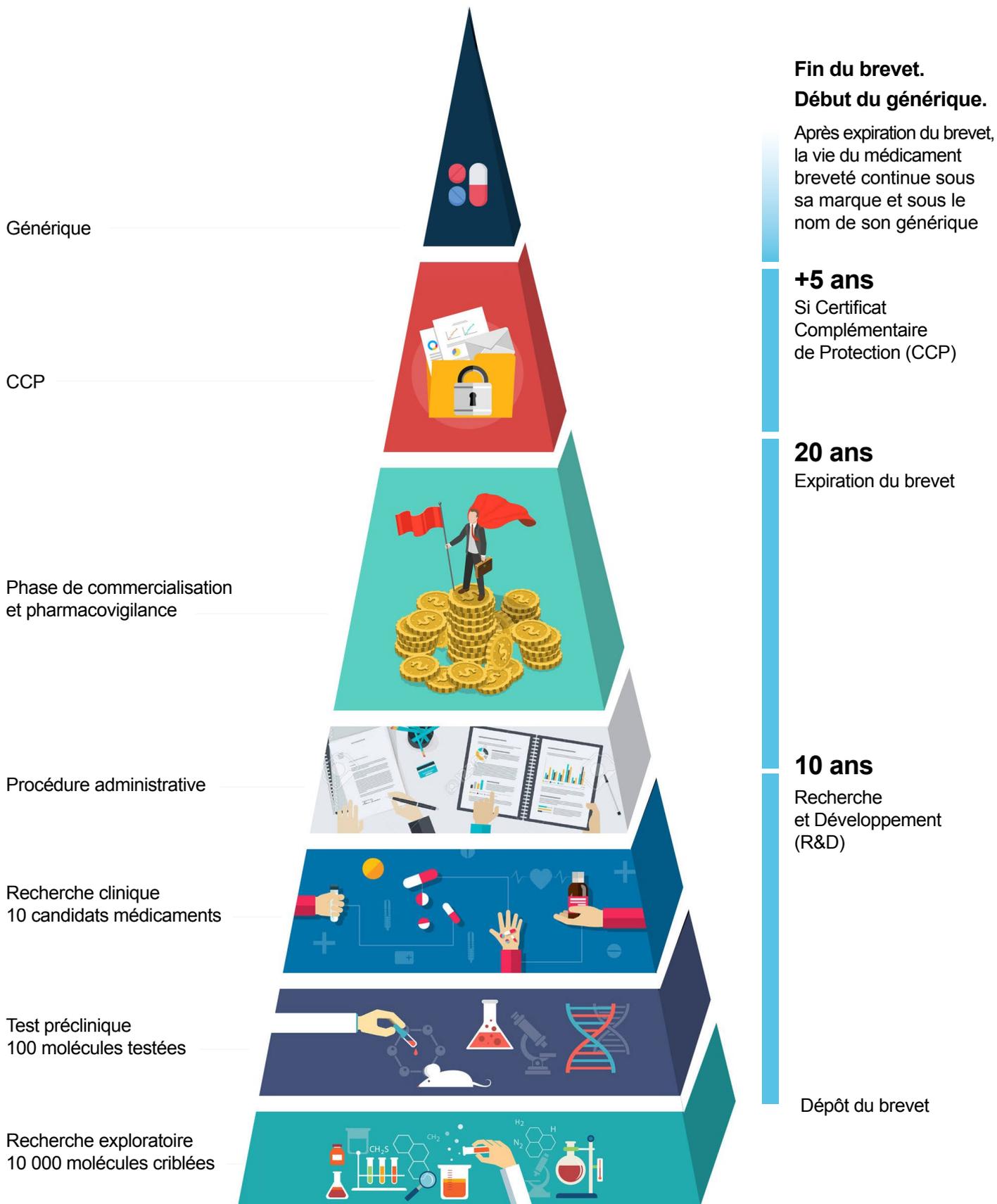
Étude de remboursement

C'est l'ultime phase avant la mise sur le marché effective.

En France, la Haute Autorité de Santé examine le service médical rendu, puis le Comité économique des produits de santé fixe le prix et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie détermine le taux de remboursement.

De l'idée au produit : Genèse d'un médicament

Source : Leem



Une course contre la montre et contre les probabilités



Entre le début de la préclinique et la fin de la phase 3, il s'est en général écoulé 10 à 12 ans en moyenne. Ce délai peut être raccourci ou allongé en fonction de la survenance de certains événements.

Les agences du médicament peuvent par exemple favoriser l'émergence d'un traitement pour un besoin médical non satisfait, ou au contraire exiger des essais additionnels lorsque le bénéfice thérapeutique est sujet à caution.

A l'issue d'une phase 3 concluante, le dépôt de la demande de mise sur le marché, son examen par l'agence gouvernementale et l'étude de remboursement prennent en général 1 à 3 ans de plus. Le développement peut donc atteindre 15 ans. Parfois, les laboratoires mènent une phase 4, qui consiste à améliorer la connaissance du traitement sur la durée, alors qu'il est déjà en vente.

Mises bout à bout, toutes ces phases sont, nous l'avons vu, longues et coûteuses. Plusieurs études ont été publiées sur les chances de succès. Des travaux récents du MIT tendent à démontrer que la probabilité de succès d'un médicament qui entre en phase 1 est de 13,8%. Ces résultats ont été obtenus en compilant un grand nombre de données entre 2000 et 2015, en zone FDA.

Mais ils varient énormément selon les indications, avec des niveaux élevés en ophtalmologie et très faibles en oncologie par exemple, mais nous y reviendrons. Ce



Des travaux récents du MIT tendent à démontrer que la probabilité de succès d'un médicament qui entre en phase 1 est de 13,8%

Le taux de succès moyen est supérieur à celui obtenu lors de travaux réalisés à partir de données plus anciennes et comprenant davantage de candidats issus de la recherche pharmaceutique traditionnelle.

Si l'on se fonde sur une étude datant de 2012, souvent citée, réalisée par Mestre-Ferrandiz, Sussex et Towse, la probabilité de succès d'une nouvelle entité moléculaire est de 7% en moyenne en partant du préclinique, pour un montant engagé de 899 M\$, voire de 1,5 Md\$ en intégrant les coûts capitalisés (le rendement attendu des bailleurs de fonds, comme les actionnaires).

Le médicament est le fruit d'un long, risqué et coûteux parcours de R&D

Source : « The R&D Cost of a New Medicine », Jorge Mestre-Ferrenduz, Jon Sussex and Adrian Towse, OHE, Décembre 2012

	RECHERCHE	PRÉCLINIQUE	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	ACCÈS	TOTAL
Durée (années)	3,9	0,8	1,3	2,2	2,4	0,9	11,5 ans
Probabilité ¹	-	70%	63%	31%	63%	87%	7%
Coût engagés par NEM ² en M\$	76,54	86,8	149,5	316,9	235,9	33,3	899 M\$
Coût capitalisés par NEM ³ en M\$	207,4	184,1	284	501,6	293,8	34,9	1 506 M\$

1- Probabilité de passer d'une étape à la suivante. Crédit : LEEM

2- Coûts engagés pour lancer une NEM (nouvelle entité moléculaire)

3- Coûts prenant en compte le coût du capital immobilisé sur la base d'une valorisation à 11%.

Coûts calculés sur la base d'une moyenne car non identifiables par molécule.

Pour résumer

- 1 La R&D est un processus long et coûteux.
- 2 Le taux de succès final est modeste.
- 3 Le potentiel financier est à la hauteur du risque.

En tenant compte de tous ces facteurs, l'investisseur qui s'intéresse au secteur biotechnologique doit s'employer à trouver le meilleur équilibre possible entre potentiel d'appréciation et risque. Grâce au canevas qui suit.

Zonebourse et Commerzbank présentent

Le Fonds
EUROPA ONE

50ème sur 502 fonds Action Europe sur 3 ans**

Morningstar*



Quantalys*



**Investissez dans les meilleures actions européennes
grâce au Big Data financier**



En savoir plus

*30/06/2019

** Classement Quantalys du 31/05/2019. Les classements passés ne sont pas un indicateur fiable des classements futurs. Le fonds n'est pas garanti en capital.

Outil de présentation simplifié qui ne constitue ni une offre de souscription ni un conseil en investissement. Les risques, les frais et la durée de placement recommandée sont décrits dans le DICI (Document d'Information Clé pour l'Investisseur) et le prospectus disponibles gratuitement sur notre site. Le DICI doit être remis au souscripteur préalablement à la souscription.

LE PROCESSUS D'INVESTISSEMENT

Préambule

Nous l'avons vu, le secteur biotechnologique est un compartiment compliqué et risqué, réservé à des investisseurs avertis. Il est possible de réduire le risque en respectant quelques principes.



Un portefeuille de développement de qualité, tu choisiras

Il faut privilégier des dossiers qui ont des molécules en phase avancée, idéalement en phase 3.

Évidemment, plus un candidat-médicament avance dans le processus de développement, moins grand est le risque d'échec. Si la logique économique est respectée, ces dossiers sont aussi ceux qui sont le mieux valorisés, et les plus rares.

Il est donc tentant de se pencher sur des laboratoires qui ont des candidats en phase moins avancée. Le passage de la phase 2 à la phase 3 est charnière : 31% seulement des candidats qui sont parvenus en phase 2 atteignent le stade suivant. Le risque s'accroît donc considérablement.

Exemple : Avec 4 molécules en phase clinique et 2 produits déjà commercialisés, Valneva est un dossier dont le risque est mieux réparti que pour la moyenne des autres jeunes pousses.

Mieux vaut être accompagné que seul.

Une entreprise qui dispose de plusieurs candidats est intrinsèquement moins risquée. Idéalement, ces différents candidats ne seraient pas trop proches les uns des autres. A l'inverse, un laboratoire qui repose sur un candidat unique est nécessairement plus risqué.

Exemple : Le laboratoire AB Science dispose d'une seule molécule en clinique, Masitinib, qui a connu des revers en phase avancée.

Le titre, introduit à 12,65 EUR, évolue sous les 5 EUR, après avoir oscillé entre 3,10 et 23 EUR depuis 9 ans.

Toutes les indications ne se valent pas.

Certaines aires thérapeutiques sont plus compliquées que d'autres : les échecs y sont plus fréquents. Les temps de développement varient aussi en fonction des spécialités. Et leurs débouchés ne sont pas les mêmes.

- La recherche de traitements contre le cancer est l'un des graals des laboratoires. C'est le plus gros marché actuel pour les médicaments vendus (cf. tableau sur les aires thérapeutiques US). Il n'est pas étonnant que beaucoup d'acteurs s'y intéressent. Comme le montre le tableau 2, 30% des biotechs françaises se consacrent à l'oncologie. Or ce secteur affiche des taux de réussite historiques faibles (tableau 3). A l'inverse, un domaine comme le traitement des problèmes qui affectent les sens affiche des taux de succès bien plus élevés (21%) parmi les molécules en développement, mais 6% seulement des biotechs françaises s'y consacrent. (Exemple : un produit commercialisé par Nicox, désormais recentré sur l'ophtalmologie, a plus de chances d'arriver sur le marché que le traitement contre la NASH de Genfit)
- Si le domaine de l'oncologie attire autant, c'est qu'il répond au défi de la guérison des cancers, un enjeu universel, et qu'il est par conséquent susceptible d'ouvrir des marchés colossaux. Dans le traitement des sens, un collyre par exemple sera moins prestigieux et moins rémunérateur. Il sera aussi plus facile à développer et, sans doute, plus facile à concurrencer.
- Enfin, l'engouement pour certaines spécialités crée des distorsions. Pour en revenir à l'oncologie, les travaux de l'analyste Graham Doyle (Liberum) montrent que 30 molécules étaient en clinique fin 2018

dans le traitement du lymphome non-hodgkinien. Cette situation risque d'entraîner des paradoxes : des traitements qui auront franchi les écueils techniques jusqu'à la mise sur le marché risquent d'être en échec commercial à cause d'un embouteillage à leur sortie. Cela ajoute un niveau de complexité aux développements et aux stratégies, et donc un facteur de risque.

Il faut regarder où se situe la concurrence.

Il arrive qu'un laboratoire ait le candidat le plus avancé dans une indication (« first in class ») ou le plus efficace en clinique (« best in class »), ce qui est une configuration positive. La plupart du temps, le contexte est moins favorable et plusieurs équipes poussent leurs pions en parallèle. Il est important de bien connaître le stade d'avancement dans le processus clinique et la qualité des résultats déjà publiés.

Pour en revenir à l'exemple précité du lymphome non-hodgkinien, si la biotech que vous lorgnez fait partie des 30 prétendants, il faut impérativement s'assurer qu'elle a des arguments qui la distinguent suffisamment des autres, sans quoi il vaut mieux passer son chemin.

Méfiez-vous des effets de manche.

Les jeunes pousses cotées cherchent à impressionner les investisseurs avec leur recherche. Les communiqués triomphants annonçant des découvertes précliniques sont à relativiser : vous connaissez maintenant le temps de développement et le taux de succès d'une molécule partie de ce stade.

Plus grandes aires thérapeutiques US 2017 en milliards de dollars

Oncologie	16,86%	81,1
Douleur	15,82%	73,1
Diabète	15,01%	72,2
Maladies autoimmunes	9,88%	47,5
Cardiovasculaire	8,44%	40,6
Respiration	8,01%	38,5
Antibiotiques & Vaccins	7,96%	38,3
Santé mentale	7,51%	36,1
HIV	5,55%	26,7
Antiviraux hors HIV	4,95%	23,8

Biotech Française en 2018

Source France Biotech

Oncologie	30,00%
Maladies infectieuses	15,00%
Système nerveux central	12,00%
Système immunitaire	7,00%
Métabolisme	6,00%
Sens (dont ophtalmologie)	6,00%
Maladies génétiques	4,00%
Inflammation	4,00%
Rhumatologie	4,00%
Cardiovasculaire	3,00%
Dermatologie	2,00%
Autres	7,00%

Adams et Brantner 2006

AIRE THÉRAPEUTIQUE	TAUX DE SUCCÈS CUMULÉ
Anti-parasite	36,00%
Cancer du Sein	24,00%
Sens	21,00%
Système génito-urinaire	20,00%
HIV	14,00%
Dermatologie	11,00%
Sang	9,00%
Neurologie	8,00%
Asthme	8,00%
Cancer	7,00%
Musculo-squelettique	7,00%
Alzheimer	7,00%
Polyarthrite rhumatoïde	7,00%
Cardiovasculaire	6,00%
Respiratoire	3,00%

D'un financement adéquat, tu t'assureras

Disons-le d'emblée : aucune société de biotechnologie n'a, dès l'origine, les capacités financières pour mener à bien un développement. Elle est dépendante de fonds extérieurs tant qu'elle n'a pas franchi le premier niveau de maturité, c'est-à-dire la commercialisation d'un des produits issus de sa recherche.

Il faut retenir un acteur dont la trésorerie lui offre suffisamment de visibilité.

Comme aucune société du secteur n'a la totalité des ressources nécessaires à un développement de A à Z sur son compte en banque, il faut cibler celles dont les liquidités offrent une durée de vie raisonnable. Evitez les entreprises dont la continuité d'exploitation n'est pas garantie au-delà de 12 mois.

Comme on ne prête qu'aux riches, les laboratoires les mieux pourvus sont souvent ceux qui offrent de belles perspectives (i.e. un risque plus réduit) et qui sont par conséquent mieux valorisés.

Exemple : grâce à ses levées de fonds successives, notamment aux Etats-Unis, Collectis disposait d'une trésorerie pléthorique de 425 millions de dollars au 31 mars 2019, lui offrant une visibilité rare de plus de deux ans, malgré des programmes fort coûteux.

Il faut être prêt à remettre au pot pour éviter la dilution.

La vie d'une biotech est rythmée par les levées de fonds. Quand une augmentation de capital a lieu, il faut pouvoir suivre pour éviter la dilution, ce qui implique de disposer des ressources nécessaires... et de continuer à croire dans le projet.

Il faut se méfier des financements dilutifs, qui pullulent.

Les biotechs qui peinent à se refinancer auprès de leurs actionnaires ou qui veulent élargir leur base d'investisseurs vont chercher des fonds ailleurs. Via des placements privés par exemple, qui excluent les actionnaires existants. Mais le montage le plus défavorable pour un actionnaire reste la ligne de financement en fonds propres (« equity line ») : un bailleur de fonds apporte des liquidités à la demande en échange d'actions émises à prix décoté, immédiatement cessibles.

Exemple : pour assurer son financement, Néovacs a fait appel à un fonds spécialisé qui fournit des liquidités en échange d'obligations convertibles en actions, qui entraîneront une dilution de 26% pour les actionnaires existants.

Il faut observer la qualité des actionnaires.

Les sociétés qui ont des investisseurs réputés au capital offrent généralement de meilleures perspectives. Autant en profiter, après tout, leurs équipes d'analyse ont déjà défriché le terrain.

La présence du management au capital est aussi un élément rassurant, puisqu'il joue aussi son investissement (« skin the game »).

Une cotation aux Etats-Unis est un plus.

Les investisseurs américains sont exigeants mais généreux. Un laboratoire coté en Europe qui s'introduit aux Etats-Unis a été adoubé par les banques d'affaires locales.

A priori, son dossier est donc sérieux. L'accès aux puissants bailleurs de fonds américains offre en outre de meilleures perspectives de financement.

***Exemple :** sur le Nasdaq, on retrouve notamment Collectis, DBV Technologies, Genfit et Erytech, des dossiers jugés prometteurs, comme l'illustrent certaines valorisations.*

Principe Numéro 3

Des partenariats, tu privilégieras

Sur le principe de ce qui a été évoqué ci-dessus avec le travail de recherche réalisé en amont par des fonds spécialisés, l'existence de partenariats avec des grands noms de la pharmacie est un facteur de réduction des risques.

Un double facteur même. D'une part, ce type d'accord apporte du financement aux jeunes pousses. D'autres part, il intervient après une étude approfondie de la part du bailleur de fonds, qui connaît a priori son sujet. Tous les partenariats n'aboutissent pas, loin de là, mais leur existence est un élément de réduction du risque.

***Exemple :** Innate Pharma a récemment signé un gros accord de codéveloppement avec AstraZeneca, qui prouve la qualité de sa recherche et lui a déjà rapporté plus de 100 millions d'euros.*

Vigilant, tu seras

Il découle de ce qui précède que l'investisseur en biotechnologie ne peut se contenter d'acheter des actions et de se laisser porter. Il faut impérativement suivre l'actualité, et de près encore.

Lorsque vous aurez identifié le dossier dans lequel vous allez investir, dressez un calendrier des événements programmés : dates de publication de résultats financiers, période d'annonces des résultats cliniques, conférences médicales etc.

Ces échéances rythment la vie d'une biotech et sont des sources de volatilité de son action en bourse.

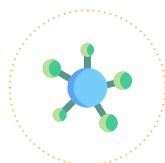
Il existe plusieurs façons de s'informer



Les sites financiers comme Zonebourse, qui recensent l'intégralité de l'actualité d'une entreprise.



Les documents officiels des entreprises, notamment les rapports annuels, qui recèlent généralement des informations intéressantes sur la vie de la société et ses finances. Sur les sites internet des laboratoires, on retrouve une section qui détaille le portefeuille et le stade d'avancement des différentes molécules.



Les sites internet spécialisés dans les biotechnologies, qui sont utiles même s'ils ne sont pas tous totalement objectifs.



Le site Clinicaltrial, la bible de tous les essais cliniques passés et présents dans le monde (en anglais).

Pour conclure, la société de biotechnologie idéale pour investir :

- 1 Dispose d'une **trésorerie abondante**.
- 2 Possède **plusieurs molécules en portefeuille**, dont certaines en phase avancée.
- 3 A signé un ou **plusieurs partenariats** de développement.
- 4 Évolue dans une spécialité à **risque d'échec limité**, où la concurrence est raisonnable.

Si vous optez pour une société aux caractéristiques plus avantageuses, vous réduisez votre risque mais aussi votre potentiel car le ticket d'entrée sera plus élevé. Si le curseur est à l'inverse positionné sur des critères moins favorables, le risque sera plus important et le potentiel plus élevé.

L'investisseur en biotechnologies doit donc décider quelle part de risque il accepte de prendre, en gardant à l'esprit que la valeur d'une société de biotechnologie qui échoue tend vers zéro.

Zonebourse vous propose trois types de stratégie d'exposition à l'essor des biotechnologies

1

La première consiste à investir sur un ou plusieurs acteurs en direct. C'est la tactique potentiellement la plus rémunératrice mais évidemment la plus risquée, si vous avez bien suivi l'argumentaire précédent. Les valeurs sélectionnées ci-dessous répondent au cahier des charges général : elles en sont à un stade avancé de leur recherche, voire commercialisent déjà des produits, elles présentent un rapport risque / potentiel correct et disposent des ressources nécessaires ou sont susceptibles d'en obtenir. Ce mode d'investissement nécessite un suivi permanent des positions.

2

La seconde propose de faire confiance à des gérants qui connaissent bien le secteur en choisissant un fonds d'investissement. Dans ce schéma, ce sont eux qui font l'effort de recherche et de sélection. Cette tâche a un coût, puisqu'ils perçoivent des frais de gestion. Mais contrairement à l'achat d'une ou d'un nombre limité de valeurs, cette forme d'investissement diversifie l'exposition et réduit le risque. Il est possible de le diluer davantage encore en ne concentrant pas tous ses investissements sur les biotechnologies mais en misant sur la santé dans un sens plus large. C'est pourquoi les fonds que nous vous présentons ci-dessous présentent différents profils : il y a essentiellement des « pure players » de la biotechnologie, mais nous vous proposons aussi des fonds plus diversifiés dans la santé. Il y a aussi des propositions géographiques différentes : centrées sur les Etats-Unis, sur l'Europe voire sur la France. Vous noterez que tous les fonds se situent dans la catégorie de risque 6 ou 7 sur la traditionnelle échelle allant de 1 à 7. C'est logique, puisque ce sont des fonds actions, par essence plus risqués, et parce qu'ils investissent au moins en partie sur des entreprises qui ne sont dans une phase précoce de leur existence. Pour les mêmes raisons, et si vous avez bien suivi les explications de la première partie, ce sont des engagements au long cours donc avec un horizon d'investissement de 5 ans au moins.

3

La dernière méthode fait appel à la gestion passive : il s'agit d'investir dans des produits qui répliquent le parcours d'un indice lié aux biotechnologies, pour se laisser porter par le développement de cet écosystème. Le recours aux ETF présente l'avantage d'être exposé à la totalité d'un secteur ou d'un compartiment avec des frais de gestion modestes (moins de 0,5% en général) et une bonne répartition du risque entre valeurs. En contrepartie, la performance des success-story est un peu noyée dans la masse. Cette dernière technique nécessite, en outre, une surveillance moins fréquente de votre investissement. Nous vous proposons deux produits, un ETF axé sur le principal indice mondial de la biotechnologie, le Nasdaq Biotechnology Index, et un autre plus généraliste et exposé à l'Europe via l'indice MSCI Europe Health Care.

LES BIOTECHS EUROPÉENNES



Galapagos

Le petit protégé de Gilead

Galapagos est un laboratoire belge coté à Amsterdam, qui fait déjà partie des acteurs bien installés dans le paysage européen. En juillet 2019, le laboratoire a perdu sa prime spéculative mais gagné des lettres de noblesse : l'américain Gilead s'est offert son portefeuille de recherche pour une facture pouvant atteindre 5,1 milliards de dollars. De quoi renforcer le financement des projets de la biotech, pendant que l'Américain, déjà actionnaire, s'est engagé sur une longue durée (10 ans) à ne pas prendre le contrôle.

Un analyste du Benelux qui connaît très bien le dossier a estimé qu'il s'agit là d'un « accord royal » pour Galapagos. Le titre a beaucoup progressé depuis la signature du partenariat, mais offre toujours du potentiel à long terme. La prime est liée à la visibilité. Une belle valeur européenne, sans doute un peu onéreuse mais qui a fait ses preuves.



Un pari sur la NASH

Le laboratoire lillois est l'un des fers de lance de la biotech française, mais un fer de lance exposé. Son parcours jusqu'ici n'a pas été évident et sa dépendance est forte à une pathologie sur laquelle beaucoup de chercheurs se sont cassés les dents.

La société promeut l'Elafibranor dans le traitement de la NASH (Stéato-Hépatite Non Alcoolique), une maladie du foie largement répandue dans le monde. Difficile à traiter, la NASH fait l'objet de nombreux programmes de recherche, dont celui de Genfit, parmi les plus avancés. Le verdict de la phase III est attendu dans les mois qui viennent. Le dossier est véritablement à double tranchant. Il a pour lui une cotation à la fois en Europe et aux Etats-Unis et la signature récente d'un accord pour son candidat phare en Chine.



Le candidat-vaccin

Valneva est un spécialiste français des vaccins qui commercialise déjà certains produits, qui participent ainsi au financement de la recherche. L'entreprise développe actuellement des candidats contre la maladie de Lyme (VLA15), le Chikungunya (VLA1553), Zika (VLA1601) et le Clostridium difficile (VLA84). En 2018, les revenus ont atteint 113 M€, dont 100 M€ générés par Ixiaro (vaccin contre l'encéphalite japonaise) et Dukoral (vaccin contre le choléra).

Cette année, l'activité devrait atteindre 125 à 135 M€ pour 5 à 10 M€ d'Ebitda. Valneva présente l'avantage d'avoir une visibilité supérieure à la moyenne sur son activité, en tant que petit spécialiste des vaccins déjà en phase de commercialisation. Il dispose d'un actionnariat robuste et d'un programme de développement bien fléché.



L'oncologie par le réactif

Les solutions de la société permettent de « maximiser l'absorption des rayons X à l'intérieur des cellules cancéreuses ». Concrètement, il s'agit d'apporter des solutions qui viennent se greffer sur les traitements standards pour en améliorer l'efficacité. Le produit phare de la société, NBTXR3, a obtenu le marquage CE en avril dernier sous le patronyme Hensify, dans le traitement des sarcomes des tissus mous localement avancés. NBTXR3 en tant que tel est un amplificateur de radiothérapie (radioenhancer) et ne nécessite qu'un marquage CE et pas une batterie d'essais cliniques.

Toutefois le réactif est testé par la suite en clinique avec les traitements standards. Il est en tout cas le premier traitement de sa catégorie à être autorisé. NBTXR3, ou Hensify, est actuellement en cours d'essai clinique dans d'autres indications, notamment le cancer du poumon, le cancer de la tête et du cou, le cancer du foie et le cancer de la prostate. Nanobiotix, qui a d'autres fers au feu, offre un bon compromis entre potentiel et risque.

LA GESTION ACTIVE

ARC Action Biotech A : Un petit fonds à double casquette

Le fonds de la Financière de l'Arc, dont l'encours atteint 11,5 millions d'euros, cherche à exploiter un portefeuille comprenant à la fois des sociétés financièrement autonomes et des acteurs prometteurs en phase de développement. Sur la période récente, le fonds peine par rapport à son indice de référence, l'exigeant Nasdaq Biotechnology Net Return en euro. La sélection progresse toutefois de plus de 12,5% sur 10 ans en rythme annualisé. Les valeurs retenues comprennent à la fois des classiques américains et des dossiers moins consensuels comme Xencor, Grifols, Genfit, Aerie ou Abivax. Par conséquent, la particularité de ce fond français est de mêler des biotechs américaines réputées à des dossiers européens en devenir, notamment quelques acteurs hexagonaux, avec une soixantaine de positions. Son gérant se base sur une approche globale et sur une analyse approfondie des besoins des patients mais aussi des comportements des prescripteurs. Il estime que les fondamentaux du secteur « *n'ont jamais été aussi forts depuis 2014* » et que « *la révolution biotech continue* ».



Risque



Notation MorningStar



A choisir si

**Vous voulez une exposition
aux Etats-Unis et à des dossiers
prometteurs en Europe.**

BSO BIO Santé : Un fonds qui fait la part belle à l'Europe

La Banque de Saint Olive a lancé en 1996 ce fonds de droit français géré par son responsable actuel depuis 2002. Son indice de référence est le MSCI World Health Care en euro, dividendes net réinvestis. Diversifié sur la santé, il comprend environ 33% de biotech, 29% de pharma, 13% de biopharma et 18% de « medtechs ». Ce fonds fait la part belle aux valeurs européennes, même si une majorité de titres (environ 53%) sont nord-américains. Durant l'été 2019, 15,5% de la soixantaine de valeurs étaient françaises, 5,9% suisses et 5% belges. Les principales positions du fonds, dont l'encours avoisine 140 millions d'euros, sont Novartis, Abbott, Intuitive, Gilead, Ionis, Sartorius Stedim et Abiomed. On trouve aussi plusieurs petites valeurs françaises avec des produits proches de la commercialisation, ce qui apporte une touche de diversification par rapport aux gestions plus convenues.

BANQUE SAINT OLIVE
BANQUIERS PRIVÉS DEPUIS 1809

Risque



Notation MorningStar



A choisir si

**Vous cherchez une exposition
à la santé allant au-delà des
biotechs et qui sort du
tout-Nasdaq, avec des
performances robustes.**

Candriam Equities Biotechnology : Une star mondiale du secteur

Ce compartiment du fonds Candriam Equities L a été largement primé et dispose d'une équipe de gestion très expérimentée. Il s'intéresse majoritairement aux sociétés de développement de médicaments, mais aussi plus marginalement au diagnostic moléculaire et aux équipements scientifiques. Environ 87% des fonds sont investis sur des valeurs américaines, « *compte tenu de l'histoire de l'innovation dans le secteur américain de la biotechnologie* ». Le processus d'investissement est basé sur des évaluations approfondies des données cliniques, réalisées par des spécialistes à double compétence scientifique-financière. La base des investissements respecte le tronc commun du secteur, à savoir des valeurs comme Vertex, Amgen, Gilead ou Biogen, pimentées par des dossiers moins consensuels. Le panier de titres est très large avec une centaine de positions. Les gérants recommandent au moins 6 ans d'investissement. Très performant sur la durée, avec un benchmark redoutable, le Nasdaq Biotechnology Total Return en dollar.



Risque



Notation MorningStar



A choisir si

Vous pensez que l'expérience est le meilleur moyen de dompter un secteur forcément plus risqué que la moyenne.

Franklin Biotechnology : un gros fonds biotech

L'entreprise américaine Franklin Templeton, fondée en 1947, est l'un des plus importants acteurs indépendants du monde dans la gestion d'actifs. Son fonds dédié à la biotechnologie est un des poids lourds du secteur avec un encours de l'ordre de 1,8 milliard de dollars à la mi-2019. Son gérant principal pilote le fonds depuis sa création en 2000, ce qui est évidemment un gage d'expérience. Le compartiment « *recherche l'appréciation du capital à long terme en investissant dans les actions des sociétés de biotechnologie et de recherche principalement implantées aux Etats-Unis, bien qu'il puisse investir plus de 50% du total de son actif dans des titres non-américains* », précise le prospectus. En l'espèce, les Etats-Unis dominent très largement avec 87% des positions, devant le Royaume-Uni (4,2%) et les Pays-Bas (3,25%). Le secteur biotechnologique représente 80% des 82 entreprises retenues, devant les produits pharmaceutiques plus traditionnels (13,7%) et la biologie (5,6%). Les positions principales sont très classiques. Rien de très original mais des performances solides sur la durée : 9,88% par an depuis 2000 sur la part US d'origine.



Risque



Notation MorningStar



A choisir si

Vous aimez les grands classiques.

Pictet Biotech : Le fonds qui mise sur les spécialités

Ce fonds dont l'encours dépasse le milliard d'euros, est un acteur majeur en Europe continentale. Le compartiment dédié aux biotechnologies, lancé en 2006, peut investir dans le monde entier, mais la plupart de ses investissements sont concentrés aux États-Unis et dans une moindre mesure en Europe. Le fonds comprend les grands classiques visibles chez plusieurs de ses homologues, mais avec une approche fine des spécialités médicales. Le compartiment est notamment exposé à 33% aux médicaments orphelins et à 24,5% à l'oncologie. On retrouve Gilead, Vertex, Alexion, Amgen, Regeneron, Illumina et Biomarin au sein de la cinquantaine de positions. Les gérants s'appuient sur une analyse fondamentale ascendante, qui prend en compte

des facteurs allant au-delà de l'analyse financière pure, comme « *la réponse qu'apporte une société aux maladies non ou mal traitées et le caractère raisonnable du prix d'un médicament ainsi que l'accès des patients à ce médicament* ». Les débats réglementaires en cours aux États-Unis et l'intégration d'une contrainte de diversification et de budgétisation du risque font que le portefeuille est moins exposé que la moyenne aux très grandes capitalisations.



Risque



Notation MorningStar



A choisir si

vous voulez vous démarquer (un peu) des choix habituels avec une maison qui reste sûre.

Pluvalca Biotech : Pour jouer les petites et moyennes capitalisations européennes

Pluvalca Biotech est un fonds lancé en 2014, investi essentiellement en actions européennes de petites et moyennes capitalisations dans le secteur des biotechnologies, avec un encours actuel de 18,5 millions d'euros. Sa sélection sort des traditionnels gros acteurs américains. On y retrouve quelques success-story du vieux continent, dont ArgenX ou Galapagos, mais aussi des valeurs d'autres acteurs de la santé, comme le façonnier suisse Lonza, ou le laboratoire vétérinaire Virbac. Pluvalca Biotech donne aussi l'occasion de s'exposer aux acteurs français qui arrivent sur des moments charnière de leur existence, comme Genfit ou Advicenne. 63% des 36 valeurs sont des biotechs, le solde étant complété par les services ou le matériel médical. 49% des titres sont français. Les performances récentes sont négatives, mais les gérants estiment que leurs sélections vont tirer parti du rattrapage de la biotech européenne à moyen terme. Particularité dans la spécialité, le fonds est éligible au PEA et prévoit une commission pour les gérants au-delà d'une certaine performance annuelle nette de frais de gestion.



Risque



Notation MorningStar



A choisir si

Vous voulez donner une coloration française à votre investissement dans la biotech, et éventuellement l'inclure dans votre PEA.

LA GESTION PASSIVE

Invesco NASDAQ Biotech UCITS ETF

Cet ETF vise à répliquer la performance du Nasdaq Biotechnology Index Total return (XNBI) net de frais. Créé en décembre 2014, il totalisait dernièrement 222 millions de dollars d'encours et fonctionne par accumulation. Les frais de gestions se chiffrent à 0,4%. L'indice de référence affichait, au 31 décembre 2018, une performance moyenne annualisée de 8,9% sur trois ans, +5,44% sur 5 ans et +16,8% sur 10 ans.

Risque



Notation Trackinsight



A choisir si
vous voulez être totalement exposé à l'indice phare du secteur, le Nasdaq Biotechnology Index

SPDR MSCI Europe Health Care UCITS ETF

Cet ETF déjà ancien réplique la performance de l'indice MSCI Europe Health Care dividendes nets réinvestis. Par rapport au produit précédent, il affiche un univers d'investissement plus vaste puisqu'il intègre la santé traditionnelle. L'indice de référence affiche une performance annualisée de +4,26% sur trois ans et +5,46% depuis la création. Centré sur l'Europe, le fonds fait la part belle aux valeurs suisses, qui pèsent 42% du total avec Novartis, Roche, Alcon et Lonza parmi les 10 plus gros représentants. L'ETF permet aussi d'être exposé aux valeurs françaises présentes dans l'indice : Sanofi, Eurofins, Ipsen, Sartorius Stedim Pharma et bioMérieux. La poche biotech est plus limitée : Genmab et Grifols sont les seuls « pure players » de l'indice. Frais courants de 0,3%.

Risque



Notation Trackinsight



A choisir si
vous cherchez un produit centré sur la santé mais qui ne se cantonne pas aux biotechnologies.



zonebourse

ZONEBOURSE.COM

17 avenue d'Albigny, 74 000 Annecy, France

Tél : +33 4 78 30 41 42

© Zonebourse.com 2019

Les analyses réalisées par SURPERFORMANCE SAS, société éditrice du site Zonebourse.com, n'ont aucune valeur contractuelle et ne constituent en aucun cas une offre de vente ou une sollicitation d'achat de produits ou services financiers. SURPERFORMANCE SAS décline toute responsabilité dans l'utilisation qui pourrait être faite des informations qu'elle diffuse et des conséquences qui pourraient en découler, notamment de toute décision prise sur la base des informations contenues sur le Site, y compris en cas d'erreur ou d'omission. Les informations, graphiques, chiffres, opinions ou commentaires rédigés par les équipes de rédaction de SURPERFORMANCE SAS ou mis à disposition par cette dernière s'adressent à des investisseurs disposant des connaissances et expériences nécessaires pour comprendre et apprécier les informations qui y sont développées. Ces dernières sont diffusées à titre purement indicatif. SURPERFORMANCE SAS ne peut en garantir l'exactitude ou la fiabilité. L'intégralité des textes, photographies, images, graphiques, logos, bases de données et toute autre forme de contenu de quelque nature qu'elle soit, est protégée au titre de la propriété intellectuelle. Toute reproduction, transmission ou rediffusion, même partielle, sous quelque forme que ce soit, est strictement interdite.