

Van Keirsbilck Nicolas

Mémoire en vue de l'obtention du master en ingénieur de gestion

2015-2017

Université Catholique de Louvain - Louvain School of Management

Promoteur : Mr Neysen

Titre : Start-up biotechnologiques en Belgique : optimisation du couple stade de maturité / sources de financement.

Question : Quelle stratégie de financement optimale pour les start-up biotechnologiques en Belgique ? Analyse en fonction des stades de maturité des entreprises et des sources de financement.

Table des matières

Introduction.....	1
1. Définition d'une start-up.....	4
1. Définition d'une entreprise (PME) en Belgique et en Europe.....	4
2. Définition de l'innovation.....	6
3. Définition d'une start-up.....	7
4. Caractéristiques et besoins particuliers des start-up.....	7
5. Start-up dans le secteur des biotechnologies.....	9
6. Types de start-up.....	10
7. Statut « Young Innovative Company ».....	10
2. Secteur des biotechnologies.....	12
1. Définition de la biotechnologie.....	12
2. Entreprise active sur le secteur des biotechnologies.....	13
3. Domaines d'application de la biotechnologie.....	13
4. Spécificités du secteur des biotechnologies.....	14
A. Processus de recherche et développement longs et coûteux.....	15
B. Écart dans le transfert de la technologie entre recherche universitaire et commercialisation.....	15
C. Tests cliniques et validation pour les médicaments.....	16
D. Dépôt et durée de brevet.....	17
5. Chiffres de la biotechnologie en Belgique, en Europe et dans le monde.....	18
A. Dans le monde et en Europe.....	18
B. En Belgique.....	21
3. Stades de maturité du cycle de vie d'une start-up biotechnologique.....	24
1. Stade d'amorçage de la start-up.....	24
2. Stade de démarrage de la start-up.....	25
3. Stade de développement initial (lancement) de la start-up.....	25
4. Stade de croissance de la start-up.....	26
5. Stade de maturité de la start-up.....	26
6. Stade mezzanine de la start-up.....	27
7. Stade de sortie de capital de la start-up.....	27
4. Sources de financement en Belgique.....	29
1. Financement interne à la start-up.....	29
2. Financement externe à la start-up.....	31
A. Financement externe privé en capital.....	31
B. Financement externe privé par dette.....	40

C. Financement externe public.....	42
D. Financement externe semi-public.....	45
3. Accompagnement et apport non-financier.....	45
4. Sorties de capital	48
A. Entrée en bourse (Initial Public Offering).....	48
B. Fusion et acquisition (Merger and Acquisition)	49
C. Achat par équipe managériale	49
D. Réduction de capital.....	49
5. Synthèse des caractéristiques d'une start-up biotechnologique.....	50
6. Financement optimal d'une start-up biotechnologique sur base de la littérature - notion de "financing gap"	51
7. Analyse de cas réels	56
1. Présentation Enquête – Méthodologie	56
2. Analyse de l'enquête et résultats.....	60
A. Analyse en fonction des stades de maturité	61
B. Analyse en fonction des sources de financement.....	66
C. Analyse en fonction de l'âge des start-up	72
D. Analyse des stratégies de sorties de capital.....	74
3. Financement observé à travers les résultats de l'enquête	75
8. Conclusion, limites de l'étude et pistes de réflexions.....	77
1. Conclusion du mémoire	77
2. Limites de l'étude	79
3. Pistes de réflexion futures.....	79
Bibliographie.....	81

Introduction

Après recherches et lectures dans l'actualité, j'ai décidé de réaliser mon mémoire sur le financement des start-up en Belgique pour achever mon cursus d'ingénieur de gestion. Dans cet esprit, j'ai cherché une entreprise active dans ce domaine pour effectuer mon stage. Mon objectif était d'avoir accès aussi bien à des ressources théoriques qu'à des cas concrets de financement d'entreprises, tout en acquérant une première expérience professionnelle. J'ai ainsi effectué mon stage chez Next Steps SPRL, une *“structure privée, active dans l'accompagnement stratégique et opérationnel de PME en croissance, spécialisée dans l'engineering du financement”* (Next Steps, s.d.).

Lors de ce stage, je me suis concentré sur le secteur des biotechnologies. Ma mission consistait d'abord à évaluer des entreprises de ce secteur en fonction de certains critères pour identifier celles qui pourraient devenir clientes de Next Steps. Je devais ensuite élaborer une stratégie de financement à proposer aux entrepreneurs en fonction des caractéristiques, projets et besoins de leur entreprise. J'ai rencontré de nombreuses entreprises belges du secteur ainsi que des acteurs impliqués dans le financement ou l'accompagnement des entreprises. J'ai pu également me faire une idée du monde de l'entrepreneuriat belge.

Après discussion avec mon promoteur, nous avons convenu qu'un secteur d'activité des start-up belges devait être choisi pour mener une étude précise. En lien avec mon stage, j'ai choisi le secteur des biotechnologies pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, le secteur des biotechnologies est un secteur en pleine croissance dans le monde, l'Europe et en Belgique depuis plusieurs années. C'est aussi un des secteurs les plus innovants. Il emploie des centaines de milliers d'employés dans le monde et contribue significativement à l'économie européenne. De plus, la Belgique a une place prépondérante dans ce secteur d'activités, notamment en matière de dépôts de brevets technologiques et de création de produits de soins de santé.

Néanmoins, après plusieurs années de croissance soutenue, le secteur de la biotechnologie a connu une récession mondiale et a vu ses chiffres déchoir. Ce phénomène peut être qualifié de « crise des biotechnologies » et les start-up du secteur pourraient rencontrer des difficultés à croître.

En outre, les start-up biotechnologiques ont des caractéristiques et un cycle de vie particulier. Elles ont des besoins de financement spécifiques qui les excluent généralement des modes de

financement traditionnels et nécessitent l'intervention d'investisseurs externes. Ces investisseurs sont nombreux et présentent des caractéristiques et des objectifs divers.

Enfin, le paysage belge compte de nombreuses aides, subventions et infrastructures pour favoriser l'innovation, la recherche et le développement, dont peuvent bénéficier les entreprises du secteur des biotechnologies et l'Etat belge comme les régions montrent une vraie volonté de soutien des start-up du secteur biotechnologique.

J'ai donc choisi d'étudier le financement des start-up biotechnologiques en fonction des stades de maturité des entreprises et des sources de financement, en comparant la littérature à une analyse de cas réels. Le but de mon étude est de déterminer la stratégie optimale à appliquer par une start-up biotechnologique pour financer ses activités et ses projets du premier stade de maturité jusqu'au dernier.

Ce mémoire s'articule en plusieurs parties. D'une part, une revue de la littérature est présentée. D'autre part, des cas réels de stratégies de financement appliquées par des start-up biotechnologiques belges sont analysés. Les résultats de ces deux premières parties sont alors comparés.

J'ai d'abord réalisé une revue de la littérature sur le sujet choisi. En premier lieu, une start-up est définie et ses caractéristiques sont explicitées. Ensuite, le secteur des biotechnologies est analysé et ses particularités sont développées. Les stades de maturité des start-up biotechnologiques et les phases de financement correspondantes sont alors présentés. Enfin, les différentes sources de financement existant en Belgique et disponibles pour les start-up biotechnologiques sont détaillées. Cette revue de littérature se conclut par une synthèse des caractéristiques particulières des start-up biotechnologiques influençant leur financement et par la présentation d'une combinaison optimale des sources de financement en fonction des stades de maturité d'une start-up biotechnologique. La notion de "financing gap" dans la chaîne de financement des start-up du secteur des biotechnologies est alors introduite.

Cette revue de littérature occupe à dessein une place centrale dans le mémoire et permet déjà de tirer des premiers résultats. Tout d'abord, elle apporte une information étayée sur les start-up, le secteur des biotechnologies, les étapes du cycle de vie des start-up biotechnologiques ainsi que les différentes sources de financement disponibles en Belgique. Le recoupement de ces informations a permis d'identifier puis d'explicitier les caractéristiques particulières des start-up biotechnologiques influençant leurs besoins de financement tout en

permettant d'élaborer une stratégie de financement idéale d'une start-up du secteur sur base de la théorie et de ces premiers enseignements. Ensuite, le secteur des biotechnologies étant en plein boom ces dernières années, il n'y a encore que peu de recul sur le secteur, que ce soit au niveau de l'impact des politiques d'aides et subventions publiques, de l'intervention de nouveaux organismes et infrastructures dans la chaîne de financement des entreprises ou du rôle de la recherche universitaire dans l'émergence de spin-off. L'examen d'auteurs renommés tels que Craig Shimasaki, Frédérique Savignac ou autres et de publications récentes de scientifiques, d'organismes publics, de l'Etat belge, de la Commission Européenne ou autres permet une revue de littérature détaillée et à la pointe de l'actualité. Des chiffres et statistiques en Belgique, en Europe et dans le monde viennent nourrir ces concepts. De plus, la revue de littérature a supporté et appuyé la méthodologie appliquée ainsi que la construction des questionnaires utilisés pour l'enquête menée auprès d'entreprises du secteur. Enfin, elle a permis de soumettre aux entreprises interrogées une liste quasi exhaustive des sources de financement disponibles en Belgique pour la réalisation de leur projet d'entreprises.

La seconde partie de ce mémoire est consacrée à une analyse de cas réels. La méthodologie mise en œuvre pour mener l'enquête d'abord est expliquée. Une première analyse qualitative d'entreprises biotechnologiques menée durant le stage, via l'interview de plusieurs entrepreneurs, a permis de construire le questionnaire utilisé pour l'analyse quantitative exposée dans ce mémoire mais également de compléter la revue de littérature. La seconde analyse, quantitative, est ensuite expliquée. Le filtrage des données pour constituer l'échantillon et les critères de traitement des résultats sont présentés. Une analyse par stade de maturité des start-up est d'abord réalisée. Une analyse en fonction des sources de financement utilisées par les entreprises est ensuite développée. La combinaison de plusieurs sources de financement est étudiée sur base de la durée d'existence des start-up ou sur base de leur chiffre d'affaires. Enfin, un schéma des stratégies de financement des start-up biotechnologiques interrogées est présenté. Ces résultats sont alors comparés à la littérature dans le but d'identifier les convergences et les divergences.

Le mémoire est conclu par une réponse à la question de recherche, prolongée par l'exposé des limites de l'enquête et de quelques pistes de réflexion opportunes pour l'avenir du secteur.

1. Définition d'une start-up

Dans ce chapitre, nous définissons une « start-up » ou jeune entreprise innovante. Nous commençons par déterminer ce qu'est une entreprise aux niveaux belge et européen, puis nous qualifions l'innovation, pour pouvoir définir une jeune entreprise innovante. Nous développerons ensuite les caractéristiques et besoins propres d'une start-up influençant son accès aux modes de financement traditionnels.

1. Définition d'une entreprise (PME) en Belgique et en Europe

Selon la Commission Européenne (2003, Recommandation de la Commission du 6 mai 2003 concernant la définition des micros, petites et moyennes entreprises, article 1), « *est considérée comme entreprise toute entité, indépendamment de sa forme juridique, exerçant une activité économique* ».

En Belgique, d'après le code des sociétés, « *les micros et petites entreprises sont les sociétés dotées de la personnalité juridique qui, à la date de bilan du dernier exercice clôturé, ne dépassent pas plus d'une des limites suivantes* » :

	Nombre de travailleurs occupés en moyenne par an	Chiffre d'affaires annuel (hors T.V.A.)	Total du bilan annuel
Micro entreprise	10	700 000 €	350 000 €
Petite entreprise	50	9 000 000 €	4 500 000 €

Tableau 1 : Critères de classification des PME en Belgique

(Moniteur belge, 2015 b et c, Articles 15 et 15/1 du Code des Sociétés)

Les entreprises doivent respecter ces critères pendant 2 exercices consécutifs.

Dans le cas d'une entreprise liée à une ou plusieurs autres (au sens de l'article 11 du code des sociétés : l'entreprise est liée à une ou plusieurs autres si elle contrôle une ou plusieurs

sociétés, est contrôlée par une ou plusieurs sociétés ou forme un consortium), les critères à respecter se calculent de manière suivante (Moniteur belge, 2015a, Articles 11 et 15/6) :

- l'effectif est calculé comme la somme du nombre de travailleurs occupés en moyenne annuellement par chacune des sociétés liées
- les critères en matière de chiffre d'affaires et de total du bilan sont déterminés sur une base consolidée

Au niveau de l'Union Européenne, les micros, petites et moyennes entreprises sont définies suivant ces critères :

	Nombre de travailleurs occupés en moyenne par an	Chiffre d'affaires annuel (hors T.V.A.)	Total du bilan annuel
Micro entreprise	10	2 000 000 €	2 000 000 €
Petite entreprise	50	10 000 000 €	10 000 000 €
Moyenne entreprise	250	50 000 000 €	43 000 000 €

Tableau 2 : Critères de classification des PME au niveau de l'Union Européenne

(Commission Européenne, 2003, Article 2)

Selon la Commission Européenne (2003, article 4), une entreprise sera catégorisée de taille micro, petite ou moyenne si elle respecte le critère de l'effectif et au moins un des critères de seuils financiers (chiffres d'affaires annuel ou total du bilan annuel) de sa catégorie, et ce pendant deux exercices consécutifs. Sinon, elle sera qualifiée de grande entreprise.

Les critères pour les entreprises liées sont calculés de la même manière que dans la législation belge (Commission Européenne, 2003, Article 6).

Il existe donc des différences entre les critères belges et européens, notamment en termes de seuils financiers à respecter. Ces deux définitions sont présentées car les start-up biotechnologiques sont généralement actives à l'international et que ces critères différents

peuvent être pris en compte par les autorités publiques quand elles accordent des supports financiers aux entreprises.

2. Définition de l'innovation

Il existe plusieurs définitions de l'innovation. Une première, assez simple, serait « *inventivité mise à l'emploi* » (Evans, Buckland & Lefer, 2009, p.12). Une deuxième, plus pointue, pourrait être « *développement et mise en œuvre de nouvelles idées par des personnes qui, au fil du temps, s'engagent dans des transactions avec d'autres personnes au sein d'un ordre institutionnel* » (Van de Ven, cité dans Gailly, 2011, p.6).

La définition de l'innovation par l'Organisation de Coopération et Développement Économique est : « *la mise en œuvre d'un produit (bien ou service) ou d'un procédé nouveau ou sensiblement amélioré, d'une nouvelle méthode de commercialisation ou d'une nouvelle méthode organisationnelle* » (OCDE, 2005b).

Nous pouvons constater que l'innovation est « *donc la combinaison entre nouveauté (invention ou découverte) et changement* » (Gailly, 2011, p.6).

Il existe deux grandes catégories d'innovation : l'innovation **radicale** et l'innovation **incrémentale** (Gailly, 2011).

L'innovation radicale, aussi appelée « de rupture », a pour nature le lancement d'un changement majeur de concept, qui rendra la technologie existante (produit ou service) obsolète (Gailly, 2011). Les entreprises atteignent de nouveaux marchés, rencontrent des nouvelles formes d'organisations ou de nouvelles pratiques de consommation. Sur les marchés existants, les acteurs sont contraints de s'adapter pour survivre (Bagard, 2013).

L'innovation incrémentale « consiste quant à elle à innover sur une partie des méthodes, process ou technologies en place » (Bagard, 2013, p.10). Ces innovations ne vont pas changer la nature fondamentale du business, mais plutôt permettre aux entreprises de gagner en compétitivité et de se créer de nouvelles opportunités de marché sur base de leur stratégies actuelles (Gailly, 2011).

Schumpeter a mis en avant plusieurs types d'innovation (OCDE, 2005b, p.18) :

- L'innovation de **produit** : consiste en l'élaboration d'un nouveau produit ou en la transformation d'un produit existant
- L'innovation de **procédé** : consiste en l'introduction d'un procédé neuf pour une industrie
- L'innovation **de commercialisation** : « *l'ouverture d'un nouveau marché* »
- L'innovation **organisationnelle** : Elle reprend « *le développement de sources nouvelles d'approvisionnement en matières premières ou en d'autres inputs* » et « *les évolutions de l'organisation industrielle* »

3. Définition d'une start-up

Dans la littérature, une jeune entreprise innovante est aussi appelée une « start-up » (Khiari, Khelil, Zouaoui & Smida, 2011 ; Savignac, 2006 et 2007). Surnommée « jeune pousse », elle est caractérisée par un fort potentiel de croissance (Larousse, 2017). Ce terme est principalement utilisé dans les secteurs des technologies de l'information et de la communication ainsi que dans celui des biotechnologies (InnoviSCOP, 2016a).

Une start-up est donc une entreprise innovant dans la recherche et le développement de ses produits ou commercialisant des technologies ou des produits nouveaux.

4. Caractéristiques et besoins particuliers des start-up

Les start-up ont plusieurs caractéristiques spécifiques, qui les différencient des PME traditionnelles, et influencent leurs accès aux modes de financement classiques auprès des institutions financières.

Tout d'abord, les start-up sont **jeunes**. Il n'existe donc peu ou pas d'informations historiques les concernant, tels des bilans, qui pourraient informer des prêteurs de fonds sur les performances de l'entreprise (Savignac, 2006). Cette caractéristique est toutefois commune à toute nouvelle entreprise.

Ensuite, le **caractère innovant** des produits ou services proposés par la start-up ou les hautes technologies utilisées (particulièrement dans le cas des biotechnologies) demandent de l'expertise (scientifique, technique, ...) dont les financeurs traditionnels tels que les banques

ne disposent pas toujours (Guilhon & Montchaud, 2003 ; Savignac, 2006). « *Ce manque de connaissances ne leur permet pas de juger sans erreur de la qualité des projets innovants, de leur chance de réussite, ou encore de leurs retombées probables sur le développement de l'entreprise* » (Savignac, 2006, p.4).

Il existe un problème d'asymétrie d'informations entre les entrepreneurs désirant lancer leur projet et les institutions financières (Charreaux, 2002 ; Guilhon & Montchaud, 2003).

Compte tenu de cette asymétrie d'information, il existe un risque moral, aussi appelé aléa moral (Fagart & Chopin, 2003) car les entrepreneurs des start-up pourraient tirer avantage du fait qu'ils disposent de plus d'expertise que les banquiers. En effet, un entrepreneur pourrait réaliser un projet plus risqué que celui pour lequel son financement a été accordé (Guilhon & Montchaud, 2003).

Il est donc difficile pour des banquiers, des investisseurs ou même des clients d'évaluer le potentiel de succès des start-up, ainsi que de les comparer avec des cas existants, et donc d'estimer précisément les recettes attendues. Ces acteurs seront donc plus réticents à investir dans les start-up (Savignac, 2006).

De plus, les start-up possèdent une structure souple, leur permettant de s'adapter rapidement à leur marché si cela est nécessaire. Cette structure, ainsi que l'innovation et les nouvelles technologies employées, habilitent les start-up à se démarquer de leurs concurrents et à créer de nouveaux marchés. Ceci leur confère un **fort potentiel de** croissance (Guilhon & Montchaud, 2003 ; Mangematin, 2003). Elles auront donc des besoins de financement importants et cela rapidement (Savignac, 2006).

Ce potentiel de croissance est par contre difficilement estimable et la start-up présente donc un risque supplémentaire. En effet, « *les projets innovants représentent un risque élevé et des résultats qui ne seront parfois effectivement connus que plusieurs années après qu'ils aient démarrés* » (Savignac, 2006, p.5). D'ailleurs, durant les premières années de vie d'une start-up, lors des phases de recherche et développement des produits ou services et au début de leur commercialisation, les start-up n'enregistrent généralement pas de revenus. Elles ne peuvent donc assurer le remboursement périodique d'éventuels créanciers. Ce risque d'échec important et la rentabilité incertaine peuvent intimider les investisseurs et donc freiner

d'autant plus l'accès au financement des start-up (Ekeland, Landier & Tirole, 2016 ; Guilhon & Montchaud, 2003).

Enfin, les actifs incorporels constituent généralement la majeure partie des actifs des jeunes entreprises innovantes (Planès et al., 2002). Ces actifs intangibles, tels que la R&D ou les compétences industrielles (OCDE, 2008), ne représentent pas « *des garanties suffisantes en cas de pertes éventuelles aux yeux des prêteurs* » (Guilhon & Montchaud, 2003, p.61). Effectivement, « *les PME technologiques ne répondent pas aux critères traditionnels requis par les banques en termes d'actifs corporels* » (OCDE, 1986, cité dans Guilhon & Montchaud, 2003, p.61). Bien que de nouvelles lois aient été créées pour élargir la définition des actifs représentant des garanties suffisantes (OCDE, 2008), il reste difficile pour les financeurs de valoriser ces jeunes entreprises innovantes.

En conclusion, les start-up sont définies par leur caractère innovant et leurs technologies nouvelles et pointues ainsi que par leur haut potentiel de croissance. Ces caractéristiques ne permettent pas une estimation précise du potentiel de succès des start-up et leurs avoirs ne constituent pas des garanties suffisantes en cas d'échec. Le risque pour un investisseur est donc grand, les retours sur investissement sont tardifs et l'entreprise ne peut rembourser périodiquement un crédit car elle ne dégage aucun revenu durant ses débuts. L'accès aux sources de financement traditionnelles telles que les banques est alors plus compliqué que pour des PME classiques. Cependant, les start-up ont rapidement des besoins de capitaux conséquents. Il est donc nécessaire pour celles-ci de faire appel à des sources et moyens de financement particuliers. Ces caractéristiques particulières marquent l'intérêt de l'étude du financement des start-up.

5. Start-up dans le secteur des biotechnologies

Le secteur de la biotechnologie, domaine étudié dans ce mémoire et défini dans le chapitre suivant, est « *principalement composé de firmes dont la création repose sur une innovation. Les recherches en économie industrielle soulignent le rôle des nouveaux entrants dans les phases de rupture technologique, à l'origine de l'émergence du secteur* » (Mangematin, 2003, p.2). Sur le marché de ce secteur, les start-up peuvent se démarquer et concurrencer les entreprises déjà établies grâce à ces innovations radicales. Une start-up dans le secteur de la biotechnologie crée donc un produit ou un procédé nouveau, et met celui-ci en application,

en poursuivant un but commercial. L'innovation développée par l'entreprise lui permet de se distinguer des entreprises existantes (Mangematin, 2003).

6. Types de start-up

Il existe trois catégories de start-up :

a. Start-up indépendante

Une start-up indépendante est une nouvelle entreprise issue d'activités privées, non-basée sur une entreprise existante ou une université.

b. Spin-out d'une entreprise

Une spin-out d'une entreprise est une nouvelle entité créée par une entreprise existante, souvent dirigée par un ancien employé de cette dernière (Agarwal, Echambadi, Franco & Sarkar, 2004).

c. Spin-off universitaire

Une spin-off universitaire est une nouvelle entreprise créée à partir d'une université ou d'un laboratoire de recherche, permettant un transfert des technologies de la recherche académique au marché (DeVol, Bedroussian, Babayan, Frye, Murphy, Philipson, Wallace, Wong & Yeo, 2006 ; Sopartec, s.d.).

Ces trois types de start-up sont présents en nombre dans le domaine des biotechnologies. Il est donc primordial de considérer les trois types de start-up pour l'intérêt de notre étude.

7. Statut « Young Innovative Company »

Il existe un statut spécifique en Belgique pour les entreprises appelé « Young Innovative Company », traduit Jeune Entreprise Innovante, qui suit certains critères particuliers. Mais notre définition d'une start-up ou d'une jeune entreprise innovante ne suivra pas ce statut à cause du caractère trop réducteur de certains des critères (Politique Scientifique Fédérale, 2006).

En effet, selon le moniteur belge (2005), on entend par Jeune Young Innovative Company « *une société réalisant des projets de recherche lorsque, à la fin de la période imposable, elle remplit simultanément les conditions suivantes :*

- a) elle est une petite société au sens de l'article 15, § 1er du Code des sociétés ;*
- b) elle est constituée depuis moins de 10 ans avant le 1er janvier de l'année durant laquelle la dispense de versement du précompte professionnel est attribuée ;*
- c) elle n'est pas constituée dans le cadre d'une concentration, d'une restructuration, d'une extension d'activité préexistante ou d'une reprise de telles activités ;*
- d) elle a effectué des dépenses de recherche et de développement représentant au moins 15% du montant total des frais de la période imposable précédente ».*

Ce statut permet principalement aux entreprises d'obtenir des avantages fiscaux et sociaux tels que des exonérations de cotisations sociales ou de charges patronales (InnoviSCOP, 2016b ; Savignac, 2007). Des statuts similaires existent dans d'autres pays européens, en France notamment avec le statut « Jeune Entreprise Innovante » (Légifrance, 2015).

Cependant, le critère « c » du statut belge stipule que l'entreprise doit être totalement nouvelle, c'est-à-dire non-liée à des activités existantes. Certaines spin-off ou spin-out, comme définies plus haut, se retrouveraient exclues de ce statut. Ces nouvelles sociétés créées à partir d'un laboratoire de recherche, d'une université ou d'une entreprise existante concernent une grande partie des start-up actives dans le secteur des biotechnologies et doivent donc être prise en considération. C'est pourquoi nous n'utiliserons pas ce statut Young Innovative Company dans notre définition de la start-up pour l'étude conduite dans ce mémoire.

Après avoir défini une start-up et développé ses caractéristiques particulières, le secteur des biotechnologies est étudié.

2. Secteur des biotechnologies

Dans ce chapitre, le secteur des biotechnologies est examiné. La biotechnologie est d'abord définie. Les entreprises du secteur des biotechnologies sont ensuite caractérisées. Les domaines d'application de la biotechnologie et les spécificités du secteur sont alors développées. Les chiffres et les statistiques du secteur des biotechnologies dans la monde, l'Europe et en Belgique sont enfin présentés et analysés.

1. Définition de la biotechnologie

La biotechnologie est définie comme telle : « *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, 2005).

La biotechnologie est donc « *toute technique utilisant des êtres vivants, généralement après modification de leurs caractéristiques génétiques, pour la fabrication industrielle de composés biologiques ou chimiques (médicaments, matières premières industrielles) ou pour l'amélioration de la production agricole (plantes et animaux transgéniques ou O.G.M. [organismes génétiquement modifiés])* » (Larousse, s.d.).

Nous résumons la définition de la biotechnologie à une « *technologie basée sur la biologie, qui utilise des organismes vivants pour créer des produits innovants qui améliorent nos vies* » (EuropaBio, s.d.).

L'OCDE a déterminé les catégories de techniques de biotechnologie suivantes (OCDE, 2005a): ADN/ARN, protéines et autres molécules, culture et ingénierie des cellules, techniques biotechnologiques des procédés, vecteurs de gènes, bioinformatique et nanobiotechnologies. Ces catégories de techniques, scientifiques et complexes, ne sont pas définies dans le corps de ce mémoire mais sont développées en annexes (Annexe 3. Définitions des catégories de techniques biotechnologiques).

2. Entreprise active sur le secteur des biotechnologies

Les entreprises appliquant la biotechnologie sont « *aujourd'hui généralement perçues comme les industries employant toutes techniques utilisant des êtres vivants, notamment dans les domaines agricole et agroalimentaire, dans la chimie et dans l'industrie pharmaceutique* » (Larousse, s.d.).

Les entreprises appliquant la biotechnologie sont « *les firmes qui développent ou utilisent des technologies industrielles issues des sciences et techniques de la vie (parfois des matériaux) utilisant les propriétés du vivant en vue de produire des biens et services.* » (Mangematin, 2003, p.1).

Les entreprises de biotechnologie sont donc liées aux sciences biologiques mais elles sont aussi caractérisées par les technologies qu'elles appliquent et mettent en œuvre (Mangematin, 2003).

3. Domaines d'application de la biotechnologie

En Europe, les domaines d'applications de la biotechnologie peuvent être classés en plusieurs catégories et définies par un code couleur (Bries & Albert, 2011 ; Commission Européenne, 2017 ; EuropaBio, s.d. ; Tambourin, s.d. ; van Beuzekom & Arundel, 2009) :

- **Biotechnologie verte** : elle regroupe tout ce qui se réfère à l'agriculture, le bétail, les produits vétérinaires et l'aquaculture (**Glossaire**). Les différentes applications relèvent de l'amélioration de la nourriture animale ou humaine, des vaccins pour le bétail, des diagnostics pour détecter certaines maladies, de l'utilisation d'enzymes pour améliorer l'élevage de plantes, etc.
- **Biotechnologie rouge** : elle regroupe tout ce qui se réfère aux soins de santé et aux applications pharmaceutiques. Les différentes applications relèvent de la découverte et du développement de médicaments, thérapies, diagnostics, vaccins ainsi que de l'ingénierie thérapeutique (**Glossaire**).
- **Biotechnologie blanche** : elle regroupe tout ce qui se réfère aux processus industriels et de fabrication. Les différentes applications relèvent de l'utilisation d'enzymes ou de micro-organismes pour fabriquer des produits biologiques dans des domaines tels que

la chimie, les détergents, les textiles, les bioénergies (**Glossaire**), etc. Cela permet de réduire la consommation d'eau, d'énergie et de déchets toxiques.

- **Biotechnologie bleue** : elle regroupe tout ce qui se réfère à la conception et au développement de produits à partir de l'exploitation d'organismes marins. Les différentes applications relèvent de la création de produits pharmaceutiques, cosmétiques, agroalimentaires ou à l'amélioration de la qualité nutritive de l'alimentation aquacole, la gestion des espèces aquatiques d'élevage, etc.
- **Biotechnologie jaune** : elle regroupe tout ce qui se réfère à la protection de l'environnement et au traitement de la pollution. Les différentes applications relèvent de la dépollution, du traitement des déchets, de la purification des eaux ou du recyclage.
- **Biotechnologie orange** : elle regroupe tout ce qui se réfère à la bio-informatique (**Glossaire**). Les différentes applications relèvent de l'utilisation de technologies informatiques pour répondre aux problèmes d'information dans le secteur des sciences du vivant.

Les catégories de biotechnologies les plus importantes dans l'Union Européenne sont les trois premières, à savoir la verte, la rouge et la blanche. Cela se vérifie aussi en Belgique. En effet, en 2013, la moitié des entreprises dédiées à la biotechnologie en Belgique étaient actives dans le secteur d'applications « rouge », près d'un quart de ces firmes dans le secteur « vert » et plus d'un sixième dans le secteur « blanc » (OCDE, 2016d).

4. Spécificités du secteur des biotechnologies

Le secteur des biotechnologies présente des spécificités telles qu'une période de R&D intense, longue et coûteuse, la validation obligatoire des médicaments ou la nécessité de protection intellectuelle qui demandent du temps et des moyens importants. Il existe également un écart important entre le passage de la recherche académique à la commercialisation d'un produit ou d'une technologie. Ces particularités influencent le potentiel de réussite des start-up actives dans le secteur des biotechnologies et leur financement.

A. Processus de recherche et développement longs et coûteux

Les processus de recherche et développement des produits ou des technologies dans le secteur des biotechnologies sont longs et coûteux, quel que soit le domaine d'application du produit. Ils durent plusieurs années, particulièrement pour les produits de soins de santé nécessitant une validation avant autorisation de mise sur le marché dont la période de R&D peut durer jusqu'à 15 ans. Les coûts s'élevaient de quelques centaines de milliers d'euros à plusieurs centaines de millions pour la biotechnologie industrielle, la fabrication d'équipement médical, d'instruments de recherche ou de diagnostic, les biocarburants, les produits d'agriculture biologique, etc. Un financement de plus d'un milliard d'euros peut être nécessaire pour mener à bien les étapes de recherche jusqu'au développement final de vaccins ou autres produits thérapeutiques de la biotechnologie rouge.

Les besoins de financement pour ces développements sont donc constants, durant une longue période et très importants, alors que la start-up ne vend pas encore son produit, ne dégager pas encore de bénéfices et n'offre que peu de garanties de succès.

(Mangematin, 2003 ; Shimasaki, 2014)

B. Écart dans le transfert de la technologie entre recherche universitaire et commercialisation

« En règle générale, en biotechnologie et dans d'autres technologies, il existe un écart entre les innovations provenant de la recherche académique et la commercialisation des résultats, ce qui constitue un obstacle sérieux aux processus d'innovation » (traduit de Festel, 2011).

En effet, il est difficile de passer de l'étape de création de technologies dans des universités ou laboratoires par des chercheurs à l'étape de valorisation et de commercialisation des biens ou technologies produits par les entrepreneurs d'une start-up. Cet écart apparaît dans le processus de création des spin-off universitaires.

Bien que la nouvelle technologie produite soit innovante, la réussite commerciale de celle-ci n'est pas assurée. Souvent, les chercheurs ou scientifiques dans les universités possèdent les compétences techniques et technologiques, mais sont moins expérimentés en ce qui concerne la création d'une entreprise, sa gestion et la mise sur le marché d'un produit. De plus, les coûts de recherche et développement pour les hautes technologies sont très

importants, alors qu'il n'y a que peu de garanties de succès au départ, et les fonds pouvant être obtenus par des universités sont souvent insuffisants.

Il existe donc un déficit financier mais aussi opérationnel durant le démarrage et le développement de certaines start-up dans le secteur des biotechnologies, pouvant nuire à leur succès.

Cet écart peut être comblé, notamment, grâce à l'intervention de certains investisseurs expérimentés (voir chapitre 4. Sources de financement).

(DeVol, Bedroussian, Babayan, Frye, Murphy, Philipson, Wallace, Wong & Yeo, 2006; Festel, 2011 ; Founding Angels, 2015 ; Shimasaki, 2014).

C. Tests cliniques et validation pour les médicaments

Certains domaines de la biotechnologie touchent à la santé humaine ou animale, comme la biotechnologie rouge par exemple. Afin d'être commercialisés, les produits doivent être validés par les autorités de la santé, à savoir l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé en Belgique (AFMPS, 2017) ou l'Agence Européenne des médicaments en Europe (Union Européenne, 2017).

Cette validation de produits destinés à l'usage humain ou vétérinaire s'appelle l'Autorisation de Mise sur le Marché et est obligatoire pour ces produits. Elle commence par des essais non-cliniques sur animaux. Si le produit présente des résultats intéressants, des essais cliniques sur humains ont lieu. Ceux-ci se déroulent en 4 phases :

Phase 1 : un petit nombre (20) de volontaires sains se voient administrer le produit, afin d'évaluer sa tolérance et sa toxicité

Phase 2 : l'efficacité et les éventuels effets indésirables sont ensuite déterminés sur un plus grand nombre de patients (100) atteint de la maladie à traiter grâce au médicament

Phase 3 : de nouveaux tests sont réalisés sur un échantillon plus grand (jusqu'à plusieurs milliers de personnes) et les effets par rapport à d'autres médicaments existants sont analysés

Phase 4 : si le médicament a passé les 3 premières phases avec succès, il reçoit son autorisation de mise sur le marché. Il est cependant encore surveillé pour vérifier son efficacité et les effets indésirables à long terme

(AFMPS, 2017 ; Shimasaki, 2014 ; Union Européenne, 2017)

Ces 4 phases demandent du temps et sont coûteuses. En moyenne, amener un médicament de sa création à sa commercialisation peut prendre plus de 10 ans et coûter jusqu'à 1 milliard de dollars (Shimasaki, 2014).

Le processus de validation d'un médicament, obligatoire, devant être suivi pour certains domaines de la biotechnologie est une particularité de ce secteur qui doit être pris en compte. Cependant, ce mémoire étudie les stades de maturité des start-up actives dans les biotechnologies, et non le développement du produit même. Nous considérons que le processus de développement et la validation du produit pour certains domaines de la biotechnologie, aussi long soit-il, est réalisé en amont de la création de l'entreprise et est « confiné » dans les premiers stades de développement d'une start-up du secteur des biotechnologies, à savoir les stades d'amorçage et de démarrage (Voir chapitre 4. Les stades de maturité du cycle de vie d'une start-up biotechnologique). En effet, une entreprise étant une entité exerçant une activité économique, nous nous concentrons sur la commercialisation du produit par l'entreprise et non sur le développement en amont de celui-ci.

D. Dépôt et durée de brevet

La protection de la propriété intellectuelle est essentielle dans le secteur des biotechnologies. Les dépôts de brevet pour les produits créés et commercialisés sont donc primordiaux. Une demande de brevet doit être déposée à l'Office de la Propriété intellectuelle en Belgique ou à l'Office des Brevets Européens pour l'Europe ou l'international (SPF Economie, 2017a). Un brevet est un titre juridique qui protège une invention technique pour une période limitée. Le brevet permet à son propriétaire d'empêcher d'autres d'exploiter l'invention sur le territoire pour lequel il a été accordé (European Patent Office, 2017).

Un brevet confère un droit à la propriété intellectuelle et est, sous certaines conditions, un droit exclusif à la propriété immatérielle (idées, travaux, informations ...). Généralement, cela interdit à quiconque d'utiliser, d'imiter, d'exploiter ou de réaliser des copies non autorisées du bien sans le consentement du titulaire. Le brevet autorise donc le détenteur à se défendre et traduire en justice toute personne ou entreprise ne respectant pas ce droit (European Patent Office, 2017).

Le coût d'obtention d'un brevet dans les domaines de la biotechnologie requérant une protection dans les grands marchés en plus de celui de l'Union Européenne, tels que l'Inde ou les Etats-Unis, peut s'élever à 100.000 € (SPF Economie, 2017b).

Un brevet est valide pendant une durée limitée, à savoir 20 ans à partir du dépôt de la demande en Belgique. Dans certains cas, comme pour les médicaments ou produits pharmaceutiques, le détenteur du brevet peut bénéficier d'une protection durant 25 ans (SPF Economie, 2017c).

Les demandes de brevets doivent être déposées lors de l'invention du produit et donc avant son développement et la création de la start-up. Les processus de R&D étant longs avant la mise sur le marché du produit, l'entreprise n'aura l'exclusivité sur son produit que pendant quelques années de commercialisation. La période pour rembourser les cashflows négatifs accumulés par l'entreprise durant la R&D du produit et les premières années de l'entreprise est donc courte (Shimasaki, 2014).

5. Chiffres de la biotechnologie en Belgique, en Europe et dans le monde

A. Dans le monde et en Europe

Le secteur des biotechnologies a connu une pleine ascension jusqu'en 2016. Les revenus, les profits nets, les dépenses en recherche et développement, le nombre de nouveaux médicaments approuvés, etc. étaient en constante augmentation durant plusieurs années. En 2015, pour les entreprises publiques, le secteur affichait un profit mondial net s'élevant à plus de 16 milliards de dollars et comptaient plus de 200 000 employés en Europe et aux Etats-Unis. Ces deux entités, ou clusters comme définis par EY, sont les deux plus importants au monde. Les Etats-Unis affichaient d'ailleurs 15 milliards de dollars de profit net en 2015 pour les entreprises publiques du secteur.

Les investissements aussi étaient grandissants. En effet, les capitaux recueillis par les entreprises publiques du secteur s'élevaient à 54 milliards de dollars, dont plus de la moitié (28 milliards) étaient destinés à l'innovation.

La capitalisation boursière du secteur s'élevait à plus de mille milliards de dollars, ce qui n'était jamais arrivé auparavant, et ce durant 2 années consécutives en 2014 et 2015. Le nombre

d'entrées en bourse pour les entreprises privées a aussi atteint des records durant ces deux années.

On comptait 2354 et 2066 entreprises privées dans ce secteur en 2014 aux Etats-Unis et en Europe, respectivement.

Après une croissance du marché des biotechnologies jusqu'en 2015, celui-ci est arrivé à maturité et le secteur des biotechnologies a connu une baisse de régime en 2016. La progression des revenus, profits nets ou du nombre de nouveaux médicaments acceptés a diminué. La capitalisation boursière du secteur pour les Etats-Unis et l'Europe est repassée sous la barre du billion de dollars (860 milliards). Le profit net mondial a diminué de plus de 52%, passant de 16 milliards à un peu moins de 8 milliards de dollars pour les entreprises publiques du secteur.

Cela s'est vérifié par le nombre d'entreprises actives dans le secteur des biotechnologies qui a cessé d'augmenter lui aussi. Après une année 2014 record pour le secteur durant laquelle 714 entreprises publiques ont pu être identifiées, ce nombre a baissé à 680 entre 2015 et 2016. Les entreprises privées ont, elles aussi, vu leur nombre diminué en 2016 pour la première fois depuis plusieurs années, que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe, en retombant à 2336 et à 2025 respectivement.

Les capitaux récoltés par les entreprises publiques du secteur en 2016 sont tombés de 71 milliards de dollars à 52 milliards. C'est la plus grosse chute des investissements dans ce secteur depuis 2001. L'Europe a d'ailleurs affiché une perte nette d'1.3 milliards de dollars pour son industrie des biotechnologies, ce qui n'était plus arrivé depuis plus de 5 ans. Les entreprises publiques des Etats-Unis ont quant à elles vu leur profit net diminué de 41% en 2016, passant de 15.6 à 9.2 milliards.

Il y a aussi eu moins d'entrées en bourse par les entreprises de biotechnologies en 2016 et l'indice de survie pour les entreprises du secteur a diminué.

Cependant, l'industrie biotechnologique a continué à investir dans la R&D et augmente ses efforts depuis 2012. En effet, 25,4 milliards de dollars étaient dépensés dans la R&D par les entreprises publiques dans ce secteur en 2012, alors que près du double (45,7 milliards) est investi en 2016.

Le nombre d'employés dans le secteur est lui aussi en augmentation et indique 203.000 travailleurs en 2016 pour les entreprises publiques, ce qui est similaire à 2015 malgré la « crise » vécue par ce secteur. Le nombre d'employés travaillant dans des entreprises biotechnologiques privées est beaucoup plus élevé.

Ce phénomène peut être appelé la crise des biotechnologies. Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons. Tout d'abord, comme tout marché, après une croissance importante, la maturité est atteinte et les chiffres stagnent plus qu'ils ne croissent. Le marché est cependant toujours en bonne santé financièrement, il est en effet normal de voir la croissance du secteur se stabiliser. Ensuite, certains événements tels que le Brexit ou la campagne présidentielle aux Etats-Unis ont chamboulé le monde des soins de santé et le domaine de la biotechnologie, rendant le marché plus incertain et les investisseurs plus réticents.

Les nouvelles approches apportées par la biotechnologie dans les soins de santé ont aussi eu leur influence sur le secteur. En effet, il y a de plus en plus d'investissements dans la recherche pour traiter et guérir les personnes atteintes de maladies orphelines ou très graves. Les retours sur les investissements réalisés en R&D pour les traitements de cas rares ou avec une faible probabilité de succès étant peu élevés, les revenus du secteur ont diminué.

De plus, aujourd'hui, l'accent est mis sur le traitement total des maladies, et non sur le soin et soulagement à long terme. Les traitements sont plus efficaces et plus courts, et les patients payent moins de soins pendant de longues années.

Enfin, les produits issus de la biotechnologie rouge, tels que les médicaments ou vaccins, affichent des prix élevés qui sont compensés par le remboursement d'une partie du coût par les autorités publiques ou les organismes d'assurance santé (mutuelles). Mais les divergences entre entreprises actives dans les biotechnologies et les gouvernements au niveau du remboursement de ces produits ont rendus ces derniers moins accessibles pour le public. Les ventes des entreprises ont alors diminué. Le secteur des biotechnologies a donc pleinement souffert de ces désaccords car le domaine des soins de santé et de la biopharmacie est le plus important du marché.

Par contre, le futur peut être plus favorable pour les biotechnologies. En 2016-2017, l'Asie a apporté des fonds dans le secteur, dont les entreprises occidentales pourraient profiter pour se relancer. L'émergence des « digital technologies » pourrait aussi profiter au secteur des

biotechnologies car des partenariats peuvent être trouvés entre les deux industries. Le défi principal pour l'industrie sera de combiner simultanément l'accès aux médicaments pour les clients, donc les ventes, et les retours sur investissements pour les firmes. (EY, 2014, 2015, 2016, 2017).

En Europe, le secteur des biotechnologies a également connu une crise en 2016. Tout d'abord, Le secteur de la biotechnologie rouge a la vie compliquée par les tactiques de contrôle de prix des médicaments par les gouvernements (EY, 2017).

Par contre, la biotechnologie industrielle a elle le vent en poupe en Europe car elle est reconnue par la commission Européenne comme une des six « Key Enabling Technologies », technologies génériques clés constituant la base de l'innovation dans une gamme de produits dans tous les secteurs industriels (Debergh, Bilsen & Van de Velde, 2016). Ces technologies ont pour objectifs le développement d'industries nouvelles, la modernisation de la base industrielle européenne et le passage à une économie plus verte (Commission Européenne, 2017c). Aujourd'hui, 500.000 personnes sont employées dans ce secteur en Europe pour les entreprises publiques comme privées et il participe à plus de 30 milliards d'euros à l'économie de l'UE. D'ici 2030, ces chiffres devraient être multipliés. En effet, le nombre d'emplois attendu dans le secteur de la biotechnologie blanche devrait être entre 900.000 et 1.500.000 en Europe pour tous types d'entreprises et ce secteur pourrait contribuer jusqu'à 100 milliards d'euros à l'économie de l'Union Européenne (Debergh, Bilsen & Van de Velde, 2016).

B. En Belgique

En Belgique, il y avait 362 firmes, publiques comme privées, actives dans les biotechnologies en 2013. Parmi ces 362 entreprises, 157 (43,4%) étaient dédiées à la biotechnologie selon la définition de l'OCDE (c'est-à-dire qu'elles dévouent au minimum 75% de leur production de biens et services ou de leur R&D à la biotechnologie). (OCDE, 2016a)

La Belgique se classe 6^e d'Europe au nombre de firmes actives dans l'industrie de la biotechnologie en Europe, derrière l'Espagne, la France, l'Allemagne, l'Italie et la Grande-Bretagne, respectivement (OCDE, 2016a).

Parmi les 362 firmes, 241 étaient considérées comme des petites et moyennes entreprises selon la définition du moniteur de l'UE. Cela représente 66,6% des firmes belges actives dans les biotechnologies en 2013 (OCDE, 2016b).

Le nombre de start-up dans le secteur des biotechnologies est en augmentation en Belgique. En effet, de par sa place centrale en Europe et le faible coût de l'immobilier par rapport aux autres pays du continent, la Belgique possède un grand nombre d'incubateurs et de parcs scientifiques répartis sur les 3 régions, qui permettent de soutenir et d'accompagner les start-up et de les rendre compétitives (DeVol, Bedroussian, Babayan, Frye, Murphy, Philipson, Wallace, Wong & Yeo, 2006).

En 2011, 661 millions de dollars étaient investis en recherche et développement par les firmes actives dans les biotechnologies en Belgique (OCDE, 2016c). Bien que les petites entreprises soient bien plus nombreuses que les grandes entreprises dans ce secteur en Belgique, force est de constater que celles-ci investissent très peu en proportion dans la R&D. Effectivement, seulement 17% de ces 661 millions de dollars étaient dépensés par des PME en Belgique en 2011, les 83% restants par les grandes entreprises (OCDE, 2015). En 2013, cette proportion est passée à 5% versus 95% pour les PME et les grandes entreprises en Belgique, respectivement. La Belgique était le pays avec la plus faible proportion de dépenses en R&D effectuées par les petites entreprises d'Europe (OCDE, 2016c). Or, la R&D est primordiale pour le processus de développement de produit en biotechnologies et fait partie intégrante du cycle de vie des entreprises du secteur.

Une décomposition par secteur d'applications peut aussi être réalisée. Parmi les 157 entreprises belges dédiées à la biotechnologie selon la définition de l'OCDE en 2013, 49,7% étaient actives dans la catégorie de la biotechnologie rouge du secteur, 22,3% pour la biotechnologie verte, 17,2% pour la biotechnologie blanche, 8,3% pour la biotechnologie jaune et une quantité négligeable pour la biotechnologie orange et pour la biotechnologie bleue (OCDE, 2016d).

Cette dominance du secteur de la biotechnologie rouge en Belgique est plus marquée encore lorsque les dépenses en R&D par ces firmes sont examinées. En effet, en 2013, plus de 90% des investissements en recherche et développement dans les biotechnologies en Belgique sont effectués dans le secteur de la biotechnologie se référant aux soins de santé et aux

applications pharmaceutiques. La biotechnologie verte perçoit quant à elle 7,2% de ces investissements et la biotechnologie se référant aux processus industriels et de fabrication 1,1%. Les dépenses en R&D dans les autres catégories d'applications de la biotechnologie en Belgique sont négligeables (OCDE, 2016^e).

La Belgique est leader mondial du nombre d'essais cliniques par habitant et possède un taux de développement de médicaments par habitant des plus élevés au monde. 5% du top 100 des médicaments du monde sont d'ailleurs développés en Belgique (Flanders State of the Art, s.d.). La Belgique détient aussi le 8^e plus grand avantage technologique au monde et le 5^e en Europe pour la période 2010-2013. L'index d'avantage technologique belge durant cette période était égal 2,4. *« L'indice d'avantage technologique révélé est calculé comme la part du pays dans les brevets de biotechnologie par rapport à la part du pays dans le total des brevets »* (OCDE, 2016f). Cet index mesure donc la proportion de brevets mondiaux en biotechnologies que possèdent les entreprises belges par rapport à la proportion des brevets mondiaux (dans tous domaines) que possèdent les entreprises belges. Pour la même période, l'indice d'avantage technologique de l'Europe des 28 était de 1,1. La Belgique surpasse donc clairement la plupart des pays de l'UE à ce niveau et a évolué depuis la période 2000-2003, pour laquelle l'index d'avantage technologique était égal à 1,7 (OCDE, 2016f). Cependant, la Belgique s'est vue rattrapée par certains pays et a perdu des places dans le classement européen malgré la croissance de son index. Cette descente dans le classement pourrait être la conséquence d'un manque de fonds disponibles lors de l'invention du produit.

La biotechnologie fait donc partie intégrante de l'économie mondiale, européenne et belge. Outre les (très) grandes entreprises, la plupart des firmes actives dans ce secteur sont des petites et moyennes entreprises. La Belgique se montre plus que productive en R&D et brevète de nombreux produits et procédés. Des politiques sont mises en place au niveau fédéral comme régional pour encourager ce domaine et de nombreux acteurs y sont impliqués, notamment des universités, des incubateurs, accélérateurs, etc. (Voir Chapitre sur les sources de financement des start-up biotechnologiques belges). L'intérêt de l'étude pour le financement des start-up actives dans les biotechnologies en Belgique est donc renforcé.

Une start-up et le secteur des biotechnologies étant définis, les stades de maturité du cycle de vie des entreprises et les phases de financement correspondantes sont développés.

3. Stades de maturité du cycle de vie d'une start-up biotechnologique

Dans ce chapitre, les stades de maturité formant le cycle de vie d'une start-up active dans le secteur des biotechnologies sont étudiés. Ce cycle est composé de 7 stades différents se suivant au cours du temps. Ceux-ci sont explicités et les activités clés de chacun d'eux pour l'entreprise sont détaillées. Nous expliquons aussi à quoi les fonds perçus doivent être alloués. Ces stades de maturité, avec leurs activités, besoins et caractéristiques propres, correspondent donc à 7 phases de financement successives d'une start-up biotechnologique. Pour rappel, le développement de produits et la validation clinique de ceux-ci dans les domaines touchant à la santé est réalisé durant les deux premiers stades de maturité de l'entreprise.

Remarquons que chaque firme et chaque projet étant différents, les besoins de financement, l'offre disponible ainsi que la durée de chaque stade pour une entreprise varie en fonction des caractéristiques de chaque start-up telles que le risque du projet, les fonds nécessaires, les garanties possibles, les possibilités de retours sur investissement, ... (Savignac, 2006).

1. Stade d'amorçage de la start-up (Seed stage)

Dans le stade d'amorçage de la start-up, l'entrepreneur a une idée, un concept d'un produit ou service qu'il voudrait commercialiser (Paschen, 2016). Ce dernier cherche à répondre à un besoin de consommateurs et commence à identifier son équipe, les futurs partenaires, les fournisseurs, les infrastructures, etc. ainsi que les fonds nécessaires au lancement de l'entreprise (Gailly, 2015). L'entrepreneur analyse le marché et son affaire (Wilson & Silva, 2013) et crée son « Business model » (**Glossaire**). C'est un des stades les plus intenses en R&D et l'entreprise est donc en pleine recherche de financement (Bagard, 2013). Un prototype peut voir le jour pour tester et évaluer le concept (Invest Europe, 2017). L'entrepreneur rassemble les fonds nécessaires au lancement de sa start-up. Les activités clés sont les suivantes : R&D, business model et études de marché (Diamane & Koubaa, 2014). Les éventuels dépôts de brevet pour les produits ainsi que les tests et validation clinique nécessaires pour certains produits sont réalisés dans ce stade d'amorçage de l'entreprise (Shimasaki, 2014). La start-up quant à elle est en voie de création.

2. Stade de démarrage de la start-up (Start-up stage)

L'entreprise est créée officiellement, elle développe son produit ou service et prépare la commercialisation de celui-ci (Abbeloos et al., 2010 ; Wilson & Silva, 2013). La R&D est donc encore fortement présente (Mayer, 2002). Durant cette étape, l'entrepreneur doit appliquer correctement son business model, identifier les premiers clients, analyser le marché, constituer son équipe, acquérir des infrastructures et moyens de production, ... (Hofstrand, 2013). Il s'agit aussi de vérifier l'ajustement « produit/marché ». Il faut, d'une part, s'assurer que le produit réponde bien aux besoins des consommateurs, et d'autre part, déterminer le prix auquel les clients et distributeurs sont prêts à acheter ce produit (Paschen, 2016). Les fonds réunis sont utilisés pour le lancement de l'entreprise, le développement du ou des produit(s), l'acquisition des moyens de productions, la stratégie marketing, etc. (Mayer, 2002 ; Shimasaki, 2014). A la fin de ce stade de démarrage, le produit est fini et prêt à être mis sur le marché (Invest Europe, 2017).

Ces deux premières étapes du cycle de vie d'une start-up biotechnologique sont donc généralement longues, s'étalant sur plusieurs années pour certaines entreprises, et des fonds conséquents sont nécessaires pour en financer les activités clés. La start-up elle ne génère pas encore de chiffres d'affaires et ne possède pas d'historique ou de données comparables avec d'autres entreprises.

3. Stade de développement initial (lancement) de la start-up (Early stage)

Durant ce stade, la production puis la commercialisation débutent (Mayer, 2002). L'objectif est de pénétrer le marché (Bagard, 2013). Les premiers contrats avec des clients sont signés et des partenariats avec des fournisseurs sont trouvés (Shimasaki, 2014). L'entreprise enregistre ses premières ventes, construit son image et sa réputation (Abbeloos et al., 2010) et va chercher à atteindre le seuil de rentabilité (Wilson & Silva, 2013 ; Hofstrand, 2013). La R&D peut continuer. La production et le marketing sont les activités les plus importantes et les plus coûteuses de l'étape de lancement (Diamane & Koubaa, 2014). Les fonds nécessaires au financement de ces activités restent donc élevés bien que l'entreprise puisse couvrir une partie de ses coûts grâce aux premières ventes (Abbeloos et al., 2010). Au terme de ce stade, l'entreprise doit passer le « break-even point », c'est-à-dire le seuil de rentabilité minimum à

partir duquel la firme devient rentable (Wilson & Silva, 2013). Une fois ce point dépassé, l'entreprise a prouvé son concept sur le marché (Bagard, 2013). Elle peut alors sortir de « la vallée de la mort », c'est-à-dire la période séparant l'idée d'un produit de sa validation par le marché. L'entreprise présente donc moins de risque et peut accéder plus aisément au financement par des institutions financières (Cadet & Chasseigne, 2012 ; Litan & Robb, 2012).

4. Stade de croissance de la start-up (Later stage)

Lors du stade de croissance, les activités et les ventes de l'entreprise augmentent (Bagard, 2013 ; Diamane & Koubaa, 2014), et celle-ci commence à récupérer les cash-flows négatifs accumulés lors des premières phases (Abbeloos et al., 2010). La production doit suivre et l'entreprise peut accroître ses moyens de productions ainsi que le nombre d'employés. De nouveaux produits peuvent aussi être développés (Abbeloos et al., 2010 ; Wilson & Silva, 2013). Le but principal pour la start-up est d'étendre son marché (Mayer, 2002 ; Shimasaki, 2014) au niveau national ou international (Invest Europe, 2017 ; Wilson & Silva, 2013). Un développement à l'international est souvent nécessaire pour les start-up biotechnologiques qui doivent exporter leurs produits afin d'assurer leur rentabilité et leur succès. Cette étape peut durer longtemps et les besoins de fonds sont donc encore conséquents pour pouvoir entretenir le rythme de croissance, faire face à la concurrence et préserver/agrandir les parts de marché (Bagard, 2013).

5. Stade de maturité de la start-up (Maturity stage)

A ce stade, l'entreprise est mature, elle est donc bien établie sur le marché et est solide financièrement. Ses processus deviennent standardisés et l'entreprise est présente au niveau international. Les activités et profits augmentent toujours mais à un rythme moins effréné qu'au stade précédent. La start-up présente désormais des caractéristiques similaires aux PME classiques. La firme a prouvé son potentiel de succès et l'accès au financement bancaire est plus aisé. Les investisseurs (initiaux) vont donc vouloir récupérer leurs investissements et l'entreprise doit envisager ces remboursements. (Bagard, 2013 ; Shimasaki, 2014 ; Wilson & Silva, 2013).

6. Stade mezzanine de la start-up

Durant ce stade de maturité, l'entreprise se prépare pour la sortie de capital de ses investisseurs, c'est-à-dire la fin du partenariat formé par la start-up et les investisseurs. Les capitaux obtenus durant cette phase de financement sont le plus souvent utilisés avant une entrée en bourse de la firme. En effet, les marchés boursiers représentent un bon moyen d'accéder à du capital « frais » (Abbeloos et al., 2010 ; Bagard, 2013 ; Vasilescu, 2010 ; Shimasaki, 2014 ; Wilson & Silva, 2013).

7. Stade de sortie de capital de la start-up

L'entreprise étant préparée, les investisseurs initiaux sortent du capital de l'entreprise lors de ce stade et récupèrent donc les fruits de leurs investissements. Pratiquement, ils transforment leurs parts de l'entreprise en argent, et perçoivent leurs mises initiales ainsi que les plus-values. Ils sont donc rémunérés pour leurs financements et leurs efforts. (Abbeloos et al., 2010 ; Desbrières, 2001 ; Shimasaki, 2014 ; Wilson & Silva, 2013)

Il existe plusieurs stratégies de sorties de capital des investisseurs initiaux pour une entreprise:

i. Entrée en bourse (Initial Public Offering)

Cette stratégie consiste à mettre sur le marché des parts de l'entreprise, c'est-à-dire proposer au public d'investir dans l'entreprise en en devenant actionnaire.

ii. Fusion et acquisition (Merger and Acquisition)

L'entreprise est achetée entièrement par une autre entreprise. Il en existe deux types : « Trade sale », stratégie dans laquelle l'entreprise innovante est directement vendue à une autre firme, et « Secondary sale », quand un des investisseurs (Venture capitalist par exemple, voir plus loin) rachète l'entreprise avant de la vendre à une autre firme.

iii. Achat « en interne »

Les parts de la société détenues par les investisseurs sont rachetées par l'entrepreneur ou l'équipe dirigeante de l'entreprise (Management Buy-Out) ou par une partie des investisseurs et une équipe managériale externe (Management Buy-In).

iv. Réduction de capital

Une réduction de capital consiste à rembourser certains actionnaires ou associés, en partie ou en intégralité, pour leur permettre de sortir de l'entreprise.

Ces stratégies permettent aussi à l'entreprise d'accéder à de nouveaux investisseurs et donc de percevoir du capital supplémentaire. Ces différents types de sortie de capital des investisseurs initiaux seront développés plus loin.

(Abbeloos et al., 2010 ; Desbrières, 2001 ; Koubaa & Diamane, 2014 ; Ibbotson & Ritter, 1995 ; Paulus de Chatelêt, s.d. ; Shimasaki, 2014 ; Wilson & Silva, 2013).

Il est possible que l'entreprise rencontre un stade de déclin dans lequel la firme ne parvient plus à faire face à la concurrence ou rencontre des problèmes, en interne comme en externe. Le produit est dépassé par ceux des concurrents, l'entreprise ne parvient plus à innover et les ventes diminuent (Shimasaki, 2014). A terme, l'entreprise peut faire faillite si elle ne parvient pas à redresser la barre et développer de nouveaux produits. Elle peut donc rechercher des fonds pour se relancer (Invest Europe, 2017). Ce stade de déclin n'est évidemment pas souhaitable pour toute entreprise.

Chaque stade de maturité d'une start-up nécessite des activités clés spécifiques à réaliser et requiert des besoins distincts. Les montants nécessaires ainsi que la durée des stades varient en fonction des projets entrepris. Les sources de financement des entreprises développées au chapitre suivant interviennent à des phases de financement et pour des montants et des durées différents, en fonction de leurs caractéristiques propres. Comme expliqué plus haut, la start-up croît progressivement, ses ventes et ses parts de marché aussi. Elle valide son potentiel de succès et acquiert des actifs tangibles permettant une garantie suffisante pour les institutions financières. Des informations sont alors disponibles sur l'entreprise, notamment grâce aux bilans. L'incertitude et l'asymétrie d'information expliquées plus haut sont amoindries et le risque d'investir dans celle-ci est estimable plus précisément. La start-up peut donc surmonter les facteurs influençant négativement son accès au financement explicités dans les premiers chapitres. Les acteurs participant à ce financement se distinguent donc par les montants investis, leur moment d'intervention ainsi que par ce qu'ils peuvent apporter à l'entreprise en plus de l'aspect strictement financier (Abbeloos et al., 2011 ; Bagard, 2013 ; Savignac, 2006 ; Shimasaki, 2014).

Les sources de financement disponibles en Belgique pour les start-up biotechnologiques sont maintenant étudiées.

4. Sources de financement en Belgique

Comme vu précédemment, les start-up ont des besoins importants de fonds, mais aussi des caractéristiques particulières qui influencent leur accès au financement. Ensuite, il existe plusieurs types de start-up, qui bénéficient d'accompagnement ou non. De plus, les biotechnologies comptent de nombreuses applications très diverses.

Chaque projet de start-up est donc différent et nécessite une gestion et un financement particulier. Nous présentons ici les différentes sources de financement possibles pour une start-up active dans le secteur des biotechnologies en Belgique. Nous définissons d'abord les différentes sources, puis nous abordons les montants investis généralement par ces sources et les stades de maturité durant lesquels elles interviennent. Nous présentons le financement d'une start-up en interne, puis en externe. Dans cette seconde partie, nous distinguons le financement privé du public et du semi-public, et détaillons l'apport en capital et en prêt. L'apport « non-financier » à des start-up est alors expliqué. Enfin, nous développons les différents types de sorties de capital s'offrant à une entreprise.

1. Financement interne à la start-up

Le financement interne d'une start-up est réalisé par l'entreprise elle-même, grâce aux bénéfices engrangés, ou par ses fondateurs, avec ce qu'ils apportent à celle-ci.

i. Apports des fondateurs

La première source de financement d'une entreprise est les ressources financières que ses fondateurs peuvent apporter. En effet, lors de la création de leur start-up, les fondateurs s'engagent généralement à mettre leur propre argent dans l'entreprise pour former son capital. Cet argent permet la création officielle de la firme, de souscrire le capital requis, régler les frais de notaires et parfois acquérir les brevets éventuels, les premiers matériels, terrains ou installations, etc. Les fondateurs peuvent aussi apporter des biens « en nature » à l'entreprise. Les apporteurs de capital deviennent associés ou partenaires, le statut variant suivant le statut juridique de l'entreprise, et reçoivent des parts de celle-ci en échange de leur investissement. (Abbeloos et al., 2010 ; Fédération Royale du Notariat Belge, 2017c ; Pommet & Sattin, 2016 ; Shimasaki, 2014).

En Belgique, le capital minimum à souscrire pour créer une société dépend de la forme juridique de l'entreprise, mais varie entre 18.550€ pour les SPRL, SPRL-U et SCRL et 61.500€ pour les SA (**Glossaire**). Il existe cependant un statut préférentiel pour les start-up, la SPRL Starter, pour lequel le capital minimum à souscrire au départ est de 1€, mais qui présente certains inconvénients tels qu'un nombre limité de travailleurs à temps plein (Abbeloos et al., 2010 ; Moniteur Belge, 2010). Ce capital à souscrire est évidemment insuffisant par rapport aux besoins de financement d'une start-up active dans le secteur des biotechnologies.

Il n'y a pas de montant moyen habituellement investi par les fondateurs dans les start-up actives dans le secteur étudié, cela dépend du type de start-up ainsi que du projet et de la richesse personnelle du/des fondateur(s). Cependant, un investissement en capital dans la start-up à hauteur de 5% des avoirs personnels des fondateurs semble être le plus cohérent. En effet, cela montre aux investisseurs externes que le fondateur prend lui aussi un risque en engageant une partie de son propre argent dans son entreprise, sans montrer un excès de confiance ou de naïveté. Ces montants restent généralement faibles (Pommet & Sattin, 2016 ; Shimasaki, 2014).

Comme expliqué plus haut, les fondateurs apportent des capitaux à l'entreprise utilisés pour sa création et durant les premiers pas de celle-ci, et se cantonnent généralement aux stades d'amorçage et de démarrage de la start-up (Abbeloos et al., 2010 ; Mayer, 2002 ; Pommet & Sattin, 2016 ; Shimasaki, 2014).

ii. Bénéfices de l'entreprise - Autofinancement

La deuxième source de financement interne d'une start-up est constituée des bénéfices qu'elle réalise grâce à ses prestations ou la vente de ses produits, des amortissements ainsi que de toutes les charges non décaissées (Abbeloos et al., 2010).

Cet autofinancement n'est donc possible qu'une fois que la start-up propose effectivement un produit ou un service sur le marché et enregistre des gains. Il est le plus souvent utilisé pour le développement et la croissance de l'entreprise, qui réinjecte ses bénéfices dans son capital disponible et s'octroie des ressources supplémentaires. Cela présente plusieurs avantages. En plus d'être « gratuit », l'autofinancement renforce les fonds propres de l'entreprise et sa stabilité vis-à-vis des investisseurs tout en conservant l'indépendance financière de la start-up.

Cependant, il convient de combiner cet autofinancement à d'autres sources pour ne pas limiter la croissance de la start-up aux seuls gains générés. De plus, réinjecter les bénéfices de l'entreprise directement dans les ressources disponibles pour celle-ci restreint la part de dividendes versés aux associés (Abbeloos et al., 2010).

Les montants investis dans l'autofinancement d'une start-up varient en fonction de l'entreprise, de ses résultats, des attentes des actionnaires, etc.

Bien qu'il puisse être utilisé à tout moment une fois des bénéfices enregistrés, l'autofinancement est principalement observé durant les stades de développement initial et de croissance (Abbeloos et al., 2010).

2. Financement externe à la start-up

Les sources de financement externe d'une start-up sont abordées ici. L'apport reçu par l'entreprise peut être perçu de différentes façons, en échange de parts de la société pour un apport en capital, en échange d'une dette pour un prêt en numéraire, en subsides, etc. Les sources de financement privées, publiques et semi-publiques sont détaillées dans cette partie.

A. Financement externe privé en capital

Quand des investisseurs font un apport en capital à l'entreprise, ils reçoivent des parts de celle-ci en échange du cash apporté. Ils deviennent actionnaires de la société et ont donc un pouvoir de décision sur celle-ci. Les fondateurs perdent leur indépendance financière pour percevoir du capital supplémentaire. Il est donc parfois difficile pour un entrepreneur de partager les rênes de son projet, mais ces apports de capital sont essentiels pour le financement et le développement de la start-up, des produits, etc. Ceux-ci varient en montant et en fonction du stade dans lequel la start-up se trouve ainsi que du type d'investisseurs (Abbeloos et al., 2010 ; Mayer, 2002 ; Shimasaki, 2014).

Les montants investis dans le capital d'une société lui appartiennent et sont désormais bloqués. Le capital n'est effectivement remboursé aux investisseurs qu'une fois l'entreprise liquidée ou lors de réductions ou sorties de capital. Les associés peuvent cependant être rémunérés sous forme de dividendes si l'entreprise réalise un bénéfice net et ne le réinjecte pas intégralement dans ses réserves (Abbeloos et al., 2010).

Remarquons que l'entreprise n'étant pas publique (sauf si elle est entrée en bourse au stade des sorties de capital), ses parts ne sont donc pas des actions qu'il est possible de vendre sur les marchés boursiers (Abbeloos et al., 2010).

i. Family, Friends and Fools

Les premiers investisseurs externes dans les start-up sont appelés « Family, Friends and Fools », traduit « Famille, amis et fous », c'est-à-dire les proches des entrepreneurs et les gens qu'ils auront su convaincre du futur succès de leur projet. Ils investissent dans la start-up car ils ont une relation personnelle avec les entrepreneurs. La plupart du temps, ils ne sont d'ailleurs pas expérimentés en tant qu'investisseur ou dans le secteur des biotechnologies et ne mesurent pas précisément les risques d'un tel investissement, mais ils ont foi en l'entrepreneur et son projet. L'argent apporté par la famille et les amis de l'entrepreneur représente le « love money ».

Les montants investis par les 3F peuvent varier de plusieurs centaines d'euros à plusieurs dizaines de milliers, mais sont souvent insuffisants par rapport aux fonds requis pour développer un produit et une start-up, particulièrement dans le secteur des biotechnologies.

Ces fonds sont récoltés principalement durant les premiers stades de vie de la start-up, à savoir l'amorçage et le démarrage, comme pour les apports des fondateurs.

En Belgique, pour promouvoir l'investissement et la création de start-up, un incitant fiscal appelé « Tax Shelter » a été créé pour les particuliers. Ceux-ci peuvent se voir accorder une réduction d'impôts de 30 à 45% du montant investi dans une entreprise. Des conditions particulières sont évidemment d'application, telles que la durée de vie ou la taille de la start-up, la période d'investissement, etc. (Pommet & Sattin, 2016 ; Mayer, 2002 ; Service Public Fédéral, s.d. ; Shimasaki, 2014)

ii. Business Angels

Un Business Angel est « *une personne physique qui investit une partie de son argent ou de son patrimoine dans une jeune entreprise innovante à très haut potentiel et qui, en plus de son argent, met à disposition de l'entrepreneur ses compétences, son expérience, ses réseaux et une partie de son temps* » (Abbeloos et al., 2010, p.172).

C'est donc un particulier, souvent un (ancien) chef d'entreprise ou entrepreneur ayant amassé un certain capital durant sa carrière ou en ayant vendu une précédente firme et qui dispose d'argent à investir. Les Business Angels, ou « BA », investissent dans des secteurs et des régions spécifiques, qu'ils connaissent, et peuvent donc apporter plus que du cash. Ils apportent conseils, expériences, réseaux et crédibilité aux entrepreneurs. Ils cherchent parfois aussi à soutenir un projet ou à évoluer dans un domaine qu'ils affectionnent.

Ils cherchent à réaliser des plus-values importantes sur leurs apports, de l'ordre de 10 à 20 fois leur investissement initial. Ils sont donc très sélectifs dans les projets qu'ils soutiennent, mais aussi impliqués une fois un projet choisi. Ils tolèrent néanmoins plus de risques que les autres investisseurs et sont prêts à investir sur le long terme.

Il existe également des réseaux de Business Angels, communautés de ces investisseurs regroupant des compétences et expériences différentes et permettant une meilleure analyse des projets, et donc un risque plus faible. On les appelle des Business Angels Network.

Les Business Angels investissent généralement entre 25.000€ et 500.000€ par an, seul ou en réseau.

Ils interviennent quand l'entreprise est lancée et donc durant les stades de développement initial et de croissance.

En Europe, en 2013, les Business Angels ont apporté un montant total de 5,5 milliards d'euros dans plus de 33.000 investissements, ce qui en fait les financiers principaux des start-up européennes. Cela représente un investissement annuel moyen d'un peu plus de 20.000€ par BA. Le montant moyen récolté via des BA par une entreprise en Europe s'élevait à 165.000€. Le secteur des biotechnologies et des sciences de la vie (**Glossaire**) est le 2^e secteur percevant le plus de capitaux investis par des BA en Europe (10%), le secteur des technologies de l'information et de la communication se classant à la première place (32%). Ce type d'investisseur est néanmoins beaucoup plus répandu et important aux Etats-Unis qu'en Europe.

En Belgique, en 2013, on dénombrait 350 Business Angels particuliers et 6 réseaux de BA. Ils ont apportés 10 millions d'euros sur l'année à des entreprises, ce qui représente un investissement moyen par BA de 29.000€. Le montant moyen reçu de la part de BA était de 150.000€ pour une entreprise. Cette année-là, la Belgique a vu le montant de capitaux investis

par des BA doubler par rapport à 2012. Cependant, la Belgique est loin des pays européens dans lesquels les BA sont les plus importants. Le Royaume-Uni, l'Espagne et la Russie étaient les 3 pays ayant levé le plus de fonds en Europe en 2013, avec 85, 57,5 et 42 millions d'euros, respectivement.

Bien qu'en nette augmentation dans le secteur des biotechnologies, les BA sont généralement réticents à l'idée d'investir dans une start-up biotechnologique en raison de l'expertise scientifique et des besoins de fonds très importants nécessaires pour financer une entreprise de ce secteur, combinés aux risques d'échec élevés et à un retour sur investissement possible très tardif. (Abbeloos et al., 2010 ; Angel Resource Institute, 2014 ; European Business Angels Network, 2014 ; Mayer, 2002 ; Pommet & Sattin, 2016 ; Shimasaki, 2014 ; Whitehead, 2003)

iii. Founding Angels

Les Founding Angels sont un type particulier de business angels. Ils sont eux aussi des particuliers désirant investir dans des start-up à haut potentiel et pouvant apporter expertise, conseils et réseaux.

Cependant, ils se différencient des BA pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils sont essentiellement actifs avec un type particulier de start-up, les spin-off universitaires. Ils aident les entrepreneurs au transfert des technologies de l'étape initiale de recherche académique, faite en université ou laboratoire, jusqu'à l'étape finale de commercialisation sur le marché. Ensuite, ils soutiennent la start-up dès ses premiers pas, durant le stade d'amorçage, et l'accompagne jusqu'au terme de sa croissance, en faisant partie intégrante de l'équipe managériale. Les montants investis par les FA sont souvent moindres que ceux des BA, et varient autour de 10.000€.

On retrouve en quantité ces investisseurs particuliers dans le secteur des biotechnologies, ce qui est très intéressant en raison de la difficulté qui existe pour le passage d'une technologie de l'étape de recherche académique jusqu'à sa mise sur le marché, que nous avons expliqué précédemment. (Festel, 2011 ; Founding Angels, 2015 ; Whitehead, 2003)

iv. Venture Capital – Capital à risque

Le « Venture Capital », ou capital à risque, est un fonds de capital géré par des investisseurs professionnels qui cherchent à faire des retours sur investissement élevés par rapport à la

moyenne du marché en finançant des entreprises présentant un risque important. Ces entreprises d'investisseurs professionnels sont appelés « Venture Capitalists », ou « VC ». Généralement, ils perçoivent les capitaux de leur fonds d'investissement de la part de fondations, dotations, fonds de pension, compagnies d'assurance, agences gouvernementales ou particuliers disposant de beaucoup d'argent. Les VC utilisent donc des fonds reçus d'autres investisseurs, qu'ils gèrent et tentent de faire fructifier en finançant des entreprises. Ils prennent des risques car ils ont pour objectif de réaliser de grosses plus-values dans un intervalle de temps donné, pour contenter leurs investisseurs et faire des bénéfices. Les VC interviennent en moyenne sur un horizon de temps variant autour de 5 ans et cherchent à multiplier l'investissement initial 3 à 5 fois.

Ils apportent du cash à une entreprise, mais également leur réseau et leur expertise, financière, technique et managériale. Les montants investis par les VC peuvent s'élever à plusieurs millions d'euros.

Les VC interviennent essentiellement durant les stades de développement initial et de croissance des start-up. L'étape de croissance est cependant celle durant laquelle les montants les plus importants sont récoltés via des VC.

Ils se différencient principalement des Business Angels par les montants investis, qui sont bien plus conséquents, par leurs attentes, elles aussi plus élevées, et par l'intervalle de temps durant lequel ils investissent, plus court cette fois-ci. Ils sont aussi des professionnels entièrement dédiés à la gestion de capital.

Le Venture Capital est en fait un sous-ensemble du « private equity », ou capital-investissement, qui offre des capitaux aux entreprises non-cotées en bourse, durant quasiment tous les stades de maturité des entreprises. Les autres composantes du « private equity » sont l'« Expansion capital », ou capital de développement, qui permet l'expansion d'entreprises matures et le « Buy Out capital », utilisé lors du rachat d'une entreprise, qui est la catégorie la plus importante du capital investissement.

Les VC sont très répandus en Europe et aux Etats-Unis.

En Europe en 2016, ils ont investis un montant total de plus de 4,3 milliards d'euros dans plus de 3.000 entreprises. Cela représente un investissement moyen de 1,37 millions d'euros par firme. Le secteur des biotechnologies et des soins de santé a reçu 27% du montant total, se

classant 2^e derrière le secteur des TIC (44%) mais loin devant le 3^e, le secteur des biens et services de consommations (9%).

Aux Etats-Unis, 60 milliards ont été investis par les VC dans des entreprises en 2015, un montant 14,2 fois plus grand qu'en Europe pour la même année. Le secteur des biotechnologies et des Life Sciences est le 2^e secteur percevant la plus large partie des investissements avec 19% du montant total aux Etats-Unis, contre 34% pour ce secteur en Europe en 2015.

En Belgique, en 2015, 68 millions de dollars ont été investis par des VC. Le pays se classe à la 13^e place du classement européen. Par contre, elle est 10^e d'Europe en nombre d'entreprises ayant perçus des fonds de VC. (Abbeloos et al., 2010 ; Belgian Venture Capital & Private Equity Association, 2017a, b et c ; Invest Europe, 2017 ; Mayer, 2002 ; OCDE, 2016 ; Pommet & Sattin, 2016 ; Shimasaki, 2014)

v. Corporate Venture Capital - Capital à risque industriel

Les « Corporate Venture Capitalists », ou fonds de capital à risque industriel, sont des fonds de capital à risque créés par des grandes entreprises afin de veiller sur l'innovation dans leur marché et de garder le contrôle sur l'industrie si nécessaire. Un autre intérêt pour les CVC de financer une start-up est que celle-ci peut effectuer la R&D et l'innovation de la grande entreprise qui investit, utiliser des brevets inexploités, servir de « test » pour essayer de nouvelles pratiques de gestion, etc. Les CVC interviennent directement ou par l'intermédiaire d'une société de VC, comme expliqué précédemment.

Ces CVC peuvent apporter des ressources stratégiques en R&D, innovation, matériel, réseaux, etc. en plus du cash. Ils fournissent également de l'expertise dans l'industrie, en matière de compétences managériale ou technique ainsi que de la crédibilité à une start-up.

En contrepartie, ils requièrent généralement des licences et droits d'utilisation, de mise sur le marché et de vente des produits créés par les start-up. Ils recherchent aussi évidemment à faire des plus-values sur leurs investissements.

Ces investisseurs interviennent principalement durant les dernières étapes de développement des produits et pour soutenir leurs commercialisations, donc durant les premiers stades de maturité de la start-up, à savoir le démarrage et le développement initial.

Ce type de fonds de capital risque est de plus en plus répandu aujourd'hui, particulièrement dans le secteur des biotechnologies. (Hege, 2001 ; Lantz, Sahut & Teulon, 2014 ; Shimasaki, 2014)

vi. Fondations

Une fondation est « *une entité juridique créée par la volonté d'un ou plusieurs fondateurs d'affecter, de leur vivant ou par testament, un patrimoine à la réalisation d'un but désintéressé déterminé. Elle permet d'administrer et de faire fructifier le patrimoine consacré par le fondateur à une activité d'intérêt général* » (Mernier & Xhauflair, 2017, p.7).

Il existe des fondations privées et d'autres d'utilité publique. Ces fondations récoltent des fonds privés et les redistribuent pour le bien commun. Elles cherchent en fait à aider les entreprises dans leur R&D et à leur permettre de créer et commercialiser de nouveaux produits utiles au public. Dans le secteur des biotechnologies, celles-ci ont pour but de financer des projets pour améliorer les soins de santé existants ou trouver des solutions à des maladies spécifiques, souvent rares.

Les montants investis par les fondations varient énormément en fonction de la notoriété de celles-ci, de leur soutien, du projet, etc.

Aujourd'hui, elles peuvent investir des fonds importants et non plus seulement lors des premiers étapes de recherche et développement des produits, au sein des universités par exemple, mais également durant les stades d'amorçage, de démarrage et de développement initial des start-up.

Entre 2013 et 2015, les fondations ont fait don de plus de 7,6 milliards de dollars annuellement dans le monde entier. Les principaux bénéficiaires sont l'Afrique, l'Asie et l'Amérique du Sud et le secteur des soins de santé reçoit le plus de fonds. Le nombre de fondations et les investissements de celles-ci sont en croissance en Europe et en Belgique, et cela se reflète aussi dans le secteur des biotechnologies. On dénombre 1751 fondations en Belgique en 2017, dont les 2/3 sont privées. (Mernier & Xhauflair, 2017 ; OCDE, 2017 ; Shimasaki, 2014)

vii. Crowdfunding

Le "crowdfunding", financement participatif ou financement par la foule, est un moyen de financer un projet ou une entreprise en rassemblant des fonds auprès du grand public. Cela

s'effectue généralement grâce à des plateformes de financement en ligne. Toutes sortes de projets peuvent être proposées : commercial, culturel, social, etc.

Le principe est le suivant : les plateformes internet présentent les projets au public et tout un chacun peut investir dans le projet qu'il trouve intéressant ou pense avoir du potentiel. Si le montant nécessaire est atteint sur la plateforme dans un laps de temps fixé, les porteurs de projet reçoivent ces fonds pour démarrer leur entreprise. Ces plateformes permettent donc de mettre en relation porteurs de projets et public. Il n'y a pas de montant minimal à investir par personne. C'est en rassemblant de multiples petits investissements que le projet peut être financé. Il existe plusieurs types de financement par crowdfunding : sous forme de capital, sous forme de prêt, sous forme de dotations ou de récompenses.

L'intérêt du crowdfunding pour l'entrepreneur se traduit par coût du capital plus faible qu'avec d'autres acteurs du financement et l'accès à un nombre d'investisseurs beaucoup plus grand via les plateformes en ligne. Il y a cependant quelques inconvénients. Le porteur de projet, en acceptant l'argent de nombreux investisseurs, voit se multiplier le nombre d'actionnaires de son entreprise. Cela peut être problématique lors de la recherche de nouveaux investisseurs, qui n'apprécient souvent guère de partager les parts d'une entreprise avec un grand nombre d'actionnaires. L'investisseur lui sera moins protégé en passant via ce type de plateforme car le crowdfunding n'est pas encore soumis à une législation spécifique. De plus, les porteurs de projets ne sont pas toujours tenus de fournir des documents détaillés sur leur entreprise. Il n'est donc pas aisé d'estimer correctement le risque d'un projet.

Les montants investis varient généralement entre 100€ et 1000€ par particulier en Belgique et sont souvent insuffisants pour couvrir les dépenses totales à réaliser par une entreprise, particulièrement dans le secteur des biotechnologies.

Le financement participatif intervient lors des stades d'amorçage ou de démarrage d'une start-up, lorsque l'idée est là mais que l'entreprise a besoin de fonds pour être lancée et entamer son étape de développement initial.

Ce mode de financement participatif moderne a connu une vraie progression ces dernières années. En 2013, près de 3 milliards de dollars ont été récoltés via crowdfunding dans le monde. En Belgique, en 2014, 4,35 millions d'euros étaient levés grâce au financement par la foule. En plein essor, la barre des 100 millions d'euros pourrait être atteinte en Belgique en

2020. Le crowdfunding est aussi plus utilisé dans le secteur des biotechnologies aujourd'hui et est un moyen intéressant à combiner avec d'autres sources de financement pour le lancement d'un projet. L'utilisation de cette source de financement par les start-up du secteur des biotechnologies reste cependant faible. (Agrawal, Catalini & Goldfarb, 2011 et 2014 ; BoleroCrowdfunding, 2016 ; Fédération Royale du Notariat Belge, 2017a ; MyMicroInvest, s.d. ; OCDE, 2015 ; Sadi, 2015)

viii. Universités

Dans le secteur des biotechnologies, beaucoup de recherches et d'innovations sont réalisées au sein des universités. Une fois effectuées, des produits ou technologies nouveaux sont créés et peuvent être commercialisés. Les chercheurs tout comme les universités ont participé à la production de ces technologies, ils en partagent donc les droits et la propriété intellectuelle.

Pour la commercialisation, une start-up particulière est créée, la spin-off universitaire. Elle permettra le transfert des technologies de la recherche académique au marché. L'université se verra alors elle aussi accorder le droit de posséder, de délivrer des licences et de commercialiser les fruits des recherches soutenues.

Les universités apportent d'ailleurs généralement plus que des fonds, mais aussi des ressources humaines, matérielles ou intellectuelles, des laboratoires, etc.

Les universités belges possèdent presque chacune leur organisme ayant pour rôle ce transfert de technologies et la création de spin-off.

En Belgique, les universités sont soutenues par le gouvernement via l'«Interuniversity Attraction Poles» (IAP) Programme. Ce programme a pour but de soutenir les équipes de recherche des universités et les mettre en relation pour accroître leur contribution aux progrès scientifiques généraux. Des fonds et des réseaux sont apportés aux équipes de recherche universitaire pour développer leurs produits. Entre 2012 et 2017, le budget de l'AIP s'élevait à 156 millions d'euros et comptait près de 50 réseaux nationaux et internationaux.

Les universités sont présentes dès les étapes de recherche et développement des produits, c'est-à-dire durant le stade d'amorçage des start-up, mais peuvent accompagner les entreprises durant plusieurs stades de leur cycle de vie.

Les montants investis varient pour chaque université et chaque projet.

Pour l'Université Catholique de Louvain, l'organisme s'occupant du transfert et de la valorisation des technologies est le Louvain Technology Transfer Office. Il a de nombreux partenaires en Belgique et est soutenu par l'Union Européenne. Ils accompagnaient 62 spin-off en activité en 2015. Le secteur des sciences de la vie est le 2^e secteur d'activités dans lequel le LTTO est investi, avec 28% des activités, derrière le secteur de TIC (46%). Les apports du LTTO varient entre quelques milliers et quelques millions d'euros par entreprise. (Belspo, 2017a et b ; DeVol, Bedroussian, Babayan, Frye, Murphy, Philipson, Wallace, Wong & Yeo, 2006 ; Louvain Technology Transfer Office, s.d.)

B. Financement externe privé par dette

Le financement par prêt, ou par dette, est différent du financement en capital. Dans le cas d'un prêt, l'investisseur prête de l'argent à une entreprise, pour une durée et à un taux d'intérêt déterminés. L'entreprise, le débiteur, a une dette envers son investisseur, le créancier. Ce dernier possède un droit de remboursement au terme du prêt. L'entreprise doit donc lui rembourser périodiquement les intérêts de l'investissement initial, en fonction du taux établi, et l'intégralité du montant initial une fois le prêt arrivé à échéance (Abbeloos et al., 2010).

Bien que possédant un droit de remboursement, le créancier n'a pourtant pas la totale garantie d'être remboursé de son investissement, majoré des intérêts, dans le cas des start-up. Comme expliqué précédemment, prêter de l'argent aux start-up biotechnologiques est un investissement très risqué et les remboursements périodiques sont généralement impossibles durant les premières années. D'ordinaire les banques évitent donc de financer les start-up tant qu'elles ne peuvent offrir des garanties suffisantes. C'est pourquoi le financement par dette n'est pas en général adapté aux start-up du secteur des biotechnologies, qui se tournent plutôt vers le financement par capital. (Abbeloos et al., 2010 ; Schwenbacher & Larralde, 2010 ; Shimasaki, 2014 ; Whitehead, 2003)

i. Banques

Les institutions financières telles les banques commerciales sont les acteurs principaux du financement par prêt. Elles cherchent à prêter de l'argent pour en retirer des intérêts et faire du profit et ce avec le moins de risque possible. Elles sont en effet très averses au risque.

Comme expliqué, les start-up peinent généralement à recevoir des prêts bancaires tant qu'elles ne peuvent apporter les garanties suffisantes aux créanciers.

Pour accéder à des prêts bancaires, les start-up doivent donc déjà dégager des revenus afin de payer les taux d'intérêt. Elles doivent donc être présentes sur le marché et vendre des leurs produits. Elles doivent aussi posséder des actifs tangibles, tels du cash, du matériel, des installations, etc. pour couvrir les risques. Les start-up présentent alors les caractéristiques des PME traditionnelles.

Les entrepreneurs peuvent aussi engager leur maison ou d'autres avoirs personnels comme garanties pour le prêt, mais cela est fortement déconseillé.

Les banques interviennent dans le financement des start-up biotechnologiques durant les stades de croissance et de maturité, principalement. Les entreprises peuvent aussi faire appel aux banques durant les stades de développement initial, mezzanine et de sortie de capital. Parfois, des prêts bancaires peuvent également être reçus pour financer un projet précis qui sera remboursé par après par des soutiens publics.

Les montants prêtés par les banques varient fortement, en fonction des projets, des partenaires et des garanties apportées. (Abbeloos et al., 2010 ; Schwienbacher & Larralde, 2010 ; Shimasaki, 2014 ; Whitehead, 2003)

ii. Autres instruments de crédit

Une start-up peut aussi financer certains besoins par crédit auprès de ses fournisseurs ou partenaires, de particuliers, d'organismes financiers publics, etc. En ayant la possibilité de rembourser plus tard certains frais, tels du matériel, divers services, des installations ou du cash, l'entreprise peut parfois lancer ses activités et enregistrer des revenus. Une fois l'entreprise sur le marché, elle pourra alors s'acquitter de ses dettes auprès de ses créanciers.

Le "leasing" (**Glossaire**), la vente d'obligations (**Glossaire**), de titres de créances, les cartes de crédit, etc. sont parfois utilisés pour lancer une entreprise.

Cependant, ce type de financement ne s'applique généralement pas pour le lancement d'une start-up du secteur des biotechnologies compte tenu des besoins importants et de la longue durée des processus inhérents aux entreprises de ce secteur. (Abbeloos et al., 2010 ; Schwienbacher & Larralde, 2010 ; Wilson & Silva, 2013)

C. Financement externe public

Pour récolter des fonds, les start-up biotechnologiques belges peuvent aussi avoir recours au financement public, que ce soit par l'Etat fédéral, les régions ou via l'Union Européenne. Il existe plusieurs types de soutiens publics, dont les conditions, montants et périodes d'application varient. En Belgique et dans chaque région, les pouvoirs publics montrent une volonté grandissante de soutenir la création d'emploi et de promouvoir la croissance des entreprises. Le Plan Marshall en est la preuve en Wallonie (Portail de la Wallonie, 2015). Les start-up belges peuvent donc bénéficier d'un large panel de soutiens publics.

i. Fonds de capital à risque public

Un fonds de capital à risque public est un fonds de capital à risque détenu par les autorités publiques telles le gouvernement national ou les régions. Ces dernières investissent donc directement dans des entreprises et participent au capital de celles-ci. Les autorités publiques ne cherchent pas à contrôler la start-up soutenue et ont en général moins de 50% des parts de celle-ci. L'objectif de ces fonds de capital à risque public est de soutenir la création et le développement d'entreprises innovantes et de favoriser la R&D et l'innovation au sein du pays ou d'une région.

Ils se différencient des VC privés par plusieurs caractéristiques. Tout d'abord, les fonds des autorités publiques acceptent de financer des entreprises présentant des risques plus importants ou un potentiel de succès moins élevé alors que les private VC cherchent à maximiser leurs retours sur investissements et sont donc très sélectifs. De plus, ils soutiennent des entreprises dans de nombreux secteurs et projets avec des besoins différents. Cependant, les gestionnaires de ces fonds publics n'ont généralement pas d'expertise pour tous les secteurs, particulièrement dans ceux les plus complexes comme les hautes technologies. Ils ont souvent aussi moins d'incitants à pousser une start-up au succès que les investisseurs privés et seront donc moins investis dans les entreprises qu'ils aident. Ces caractéristiques diminuent l'efficacité de ces investissements publics et les objectifs des autorités publiques ne sont pas toujours atteints.

Les Public VC interviennent essentiellement durant les stades d'amorçage, de démarrage et de développement initial des start-up.

Les montants investis s'élèvent de plusieurs dizaines de milliers d'euros à quelques millions pour certains projets sur l'ensemble de leur durée de vie. Il est cependant recommandé de limiter l'apport des capitaux publics à 50% du financement total nécessaire.

En Belgique, il existe plusieurs fonds d'investissements publics. Pour l'État fédéral, la Société Belge d'Investissement International soutient les investissements fait par des entreprises belges hors du pays. A Bruxelles, la Société Régionale d'Investissement de Bruxelles (SRIB) investit 500.000€ par projet en moyenne. En Wallonie, la Société Régionale d'Investissement Wallonne (SRIW) a investi 950.000€ par entreprise en moyenne en 2016. En Flandre, le PMV est un fonds de capital-risque public. Il existe aussi la Banque d'Investissement Européenne qui vise à soutenir la création d'emploi. Cette liste est évidemment non-exhaustive. (1819.brussels, 2016 ; Banque Européenne d'Investissement, 2017 ; Engel, & Heger, 2006 ; PMV, 2017 ; Prohorovs & Jonina, 2017 ; Société Belge d'Investissement International, 2009 ; Société Régionale d'Investissement Wallonne, 2017 ; Wilson & Silva, 2013)

ii. Aides publiques

Les Aides d'Etat sont des « *aides économiques ou financières données par les autorités publiques nationales aux entreprises. Elles sont accordées sous des conditions définies par l'Union Européenne, qui veille à ce que ces aides ne créent pas de discrimination entre les entreprises de différents pays et ne faussent pas la concurrence* » (SPF Economie, 2013).

Ces aides sont des allocations directes octroyées aux entreprises, par l'Etat fédéral belge, les différentes régions ou l'Union Européenne. Pour bénéficier de ce type d'aides financières, il faut remplir des conditions précises définies par l'Union Européenne, qui veille à ce que les entreprises des différents Etats ne soient pas lésées et aient accès à des supports semblables.

Ces aides peuvent prendre de multiples formes : « *subventions, intérêts et allègements fiscaux, garanties, participations gouvernementales dans tout ou une partie d'une entreprise, fourniture de biens et de services à des conditions préférentielles, etc.* » (Commission Européenne, 2016).

Les aides de l'Union Européenne concernent en majorité les projets R&D et d'innovation des entreprises. Les aides percevables au niveau fédéral belge représentent essentiellement des incitants fiscaux tels une exonération d'impôts ou une réduction de précompte professionnel. Au niveau régional belge, de nombreux soutiens en matière de R&D, de consultance, d'export,

d'engagements et d'investissements existent. Ces sources peuvent être combinées et les supports cumulés.

Les contributions financières sont de plusieurs types : prêt, subside, avance récupérable ou participation au capital. Les subsides sont des dons faits par les organismes publics aux entreprises. Ceux-ci ne doivent donc pas être remboursés, sauf en cas de non-respect des conditions d'application. Ils sont par contre limités pour la plupart à un maximum de 200.00€ (Règle de minimis - **Glossaire**) par entreprise pour une période de 3 ans en Belgique. Ils s'appliquent à des projets précis mais variés, tels que la R&D, les activités concernant l'exportation, les investissements, la formation, le marketing, la consultance, ... Ils doivent être demandés avant le commencement du projet et seront perçus par l'entreprise une fois le projet financé. Ils viennent donc rembourser l'entreprise, ce qui nécessite de pouvoir financer le projet au préalable. Les avances récupérables sont accordées aux entreprises durant les étapes de R&D des produits. Ces subventions devront être remboursées par les entreprises si elles mettent les produits résultant de leur R&D sur le marché. La part de l'avance à rembourser dépend des résultats commerciaux obtenus. Mais si l'entreprise ne commercialise pas son produit, elle ne devra pas rembourser l'avance reçue.

Les montants percevables via le financement public sont donc très divers. Ces supports sont nombreux mais doivent être combinés avec un financement privé car leur efficacité est généralement limitée en raison des spécificités des aides à respecter.

Les soutiens publics s'appliquent principalement au commencement de la start-up, lors de la R&D des produits ou le lancement de l'entreprise, c'est-à-dire durant les stades d'amorçage et de démarrage de la start-up. Certains supports peuvent aussi être introduits lors des étapes de développement initial ou de croissance, quand l'entreprise cherche à étendre son marché à l'international notamment.

Les participations au capital de l'entreprise par les organismes publics sont dites « non-dilutives » car l'entreprise ne doit pas donner de parts au gouvernement en échange des subventions reçues. (Abbeloos et al., 2010 ; Commission Européenne, 2016 ; Next Steps, s.d. ; Pommet & Sattin, 2016 ; Shimasaki, 2014 ; SPF Economie, 2013)

D. Financement externe semi-public

i. Fonds d'investissements semi-publics

Les fonds d'investissement semi-publics ont été créés pour pallier aux inconvénients rencontrés par les fonds de capital-risque publics en combinant les VC privé et public. Ce sont donc des fonds d'investissement détenus à la fois par des autorités publiques et par des investisseurs privés. Cela permet de concentrer les investissements dans des régions et des secteurs définis et d'augmenter leur efficacité, en associant l'expertise et le dévouement des investisseurs privés avec les exigences de rendement moins strictes et les objectifs de croissance de l'emploi et de l'innovation recherchés par les pouvoirs publics. L'accès à des subventions et outils de financement publics est aussi favorisé.

Les fonds d'investissement semi-publics peuvent entrer en jeu durant plusieurs phases de la chaîne de financement des start-up, lors de la création, du développement, de la croissance ou même lors de certains types de sorties de capital des entreprises.

Généralement, comme pour les fonds de capital à risque public, ils se limitent à la moitié du besoin de financement complet de la start-up.

Ce type de fonds d'investissement est très répandu en Belgique et s'applique fréquemment au secteur des biotechnologies.

Ces dernières années, des fonds d'amorçage sont apparus. Ces fonds de capital à risque, majoritairement semi-publics, ont pour objectif de faciliter les levées de fonds lors des premiers stades de maturité des entreprises. (Bries & Albert, 2011 ; Engel, & Heger, 2006 ; Prohorovs & Jonina, 2017 ; Wilson & Silva, 2013)

3. Accompagnement et apport non-financier

Les start-up peuvent bénéficier de supports autre que financier, tel un accompagnement par des structures spécialisées ou un apport en nature.

i. Apport en nature

Les apports en nature représentent les biens apportés à une société autrement qu'en numéraires. Théoriquement, tout bien peut constituer un apport en nature tant qu'il est évaluable économiquement.

Il peut donc être question de biens immobiliers (terrains, installations, bâtiments,...), de biens mobiliers (matériel, machines, véhicules, ...), créances, immobilisations incorporelles (brevets, marques, droits intellectuels, ...), fonds de commerce, etc.

Ces apports en nature sont généralement faits par les fondateurs à la constitution de l'entreprise, durant le stade d'amorçage de celle-ci. Ils peuvent aussi être faits lors d'une augmentation de capital de l'entreprise. (Abbeloos et al., 2010 ; Fédération Royale du Notariat Belge, 2017b)

ii. « Sweat equity »

Les fondateurs de l'entreprise peuvent travailler pour celle-ci sans se verser de salaire durant les premiers mois d'existence de la société. Ce travail « offert » peut aussi être considéré comme un apport financier permettant d'allouer les fonds à d'autres activités de l'entreprise. Cette contribution non-rémunérée à l'entreprise s'appelle le « sweat equity » et survient durant les stades d'amorçage et de démarrage de la start-up. (Shimasaki, 2014)

iii. Incubateurs à start-up ou centres d'entreprises

Un incubateur à start-up, ou centre d'entreprises, est une structure qui héberge, accompagne et met en relation les start-up dans leur création, leur démarrage et leur développement.

Ces centres proposent de nombreux services tels que des apports financiers, managériaux, de réseaux, d'expertise, marketing, ...

Les incubateurs accueillent généralement les porteurs de projets au stade d'amorçage de la start-up, quand ces derniers ont une idée ou un concept à lancer. Les entrepreneurs peuvent alors recevoir de l'aide pour monter leur business plan, constituer leur équipe, effectuer des études de marché, rechercher des partenaires ou des financeurs, etc. Une aide « non-technique » peut aussi être apportée, notamment en termes de conseil juridique, d'élaboration de dossiers, etc.

Une fois la start-up créée, les incubateurs peuvent mettre à disposition des locaux, du matériel et les entrepreneurs peuvent bénéficier du réseau, souvent important, de ces centres, pour accéder par exemple à des investisseurs ou des partenaires plus aisément.

Les incubateurs peuvent aussi apporter une aide financière aux entreprises, dont les montants, conditions d'octroi et de remboursement s'adaptent à chaque projet.

Ces centres d'entreprises sont habituellement spécifiques à une région et un secteur d'activité mais on en dénombre beaucoup en Belgique. En Wallonie, un incubateur soutenant les entrepreneurs et les start-up dans le domaine des biotechnologies et des sciences de la vie est le WBC. Il existe le BLSI à Bruxelles et le Bio-Incubator à Leuven, en Flandre.

Les universités développent souvent leur propre incubateur pour accompagner les spin-off dans le processus de transfert de technologie, mais des organismes publics, des grandes entreprises ou des investisseurs privés peuvent également créer de tels centres d'entreprises.

Ces incubateurs sont un bon moyen d'accès à de nombreuses ressources importantes lors du lancement d'une start-up et permettent de faire le lien entre les entreprises et certains investisseurs. (Albert, Bernasconi & Gaynor, 2002 ; Bio-Incubator Leuven, 2017 ; Bries & Albert, 2011 ; Brussel Life Sciences Incubator, 2012 ; Shimasaki, 2014 ; WBC, s.d. ; Wilson & Silva ; 2013)

iv. Accélérateurs à start-up

Les accélérateurs à start-up, comme les incubateurs, accompagnent et soutiennent des projets d'entreprise dans leur création et lancement. Leur courte période d'accompagnement (quelques mois), leur mode de sélection de projet et d'équipe, plus restrictif et ciblé, et leur soutien et approche, plus poussés, les distinguent cependant des centres d'entreprises. Les accélérateurs participent généralement au capital des start-up qu'ils assistent et reçoivent des parts de celles-ci en échange de leur soutien.

Ces programmes, nombreux en Belgique, accompagnent les entreprises durant un court laps de temps lors de leur amorçage ou démarrage et sont aussi un moyen efficace d'accéder rapidement à des ressources essentielles pour le lancement d'une start-up. (Albert, Bernasconi & Gaynor, 2002 ; Bries & Albert, 2011 ; Wilson & Silva, 2013)

v. Clusters ou pôles de compétitivité

Un cluster, ou « grappe », est une concentration importante d'acteurs d'un même secteur d'activité dans une zone géographique définie et formant un écosystème. Ces acteurs sont des entreprises, des intervenants financiers, des centres de recherches, des universités, etc. Ces clusters ont pour objectif de rassembler les parties prenantes d'un même secteur

d'activité pour booster la croissance et l'innovation par des formations et du soutien pour les entrepreneurs et les start-up et via des partenariats et du réseautage pour les différents acteurs.

Ces clusters, aussi appelés « pôles de compétitivité », présents dans les 3 régions belges pour le secteur des biotechnologies sont FlandersBio pour la Flandre, BioWin pour la Wallonie et LifeTech.Brussels pour la région de la capitale.

Ils n'ont pas de moment d'intervention particulier mais facilitent la mise en relation et le développement des entreprises du secteur dans une région géographique. (BioWin, 2011 ; Bries & Albert, 2011 ; Cooke, 2002 ; FlandersBio, s.d. ; LifeTech.Brussels, 2014 ; Shimasaki, 2014)

4. Sorties de capital

Les investisseurs apportent de l'argent et participent au capital de l'entreprise dans le but de faire fluctuer cet argent et de faire du profit. Ils voudront donc être remboursés de leurs participations en capital et de leurs efforts au développement de la start-up. Lorsqu'ils sortent du capital de l'entreprise, ils récupèrent les fruits de leurs investissements. Pratiquement, ils transforment leurs parts de l'entreprise en argent, et perçoivent leurs mises initiales ainsi que les plus-values. Ils sont donc rémunérés pour leurs investissements et leurs implications.

Il existe plusieurs types de stratégies de sorties de capital des investisseurs initiaux.

A. Entrée en bourse (Initial Public Offering)

Cette stratégie consiste à mettre sur le marché boursier des parts de l'entreprise privée, c'est-à-dire proposer au public d'investir dans l'entreprise en en devenant actionnaire. Les investisseurs initiaux revendent alors leurs parts sous forme d'actions.

Cela permet d'accéder à du capital neuf, en quantité et à des conditions plus avantageuses pour l'entreprise qu'auprès d'investisseurs privés tels les VC. De plus, l'entrée en bourse augmente la visibilité et la notoriété de la société et l'entrepreneur peut rester en charge de son entreprise.

B. Fusion et acquisition (Merger and Acquisition)

Dans cette stratégie, l'entreprise est achetée entièrement. Il en existe deux types : « Trade sale », stratégie dans laquelle l'entreprise innovante est directement vendue entièrement à une autre firme, et « Secondary sale », quand un des investisseurs initiaux rachète l'entreprise en acquérant les parts des autres investisseurs.

Cette stratégie est couramment utilisée car elle demande peu de frais et de temps d'élaboration. L'acheteur est généralement un concurrent ou autre acteur de l'industrie.

Par contre, comme l'entreprise est achetée entièrement, l'entrepreneur n'est plus le propriétaire et l'aventure s'arrête souvent pour lui. Il peut aussi y avoir des changements au sein de la société, ce qui peut amener de l'incertitude chez les employés.

C. Achat par équipe managériale

Les parts de la société détenues par les investisseurs peuvent être rachetées par l'entrepreneur ou l'équipe dirigeante et des salariés de l'entreprise (Management Buy-Out) ou par des financiers et une équipe managériale externe (Management Buy-In).

(Abbeloos et al., 2010 ; Belgian Venture Capital & Private Equity Association, 2017c ; Desbrières, 2001 ; Invest Europe, 2017 ; Shimasaki, 2014 ; Wilson & Silva, 2013)

D. Réduction de capital

Une réduction de capital consiste à « *rembourser partiellement les actionnaires d'une partie ou de la totalité de leur apport (et leur permettre de sortir de la société) ou pour les exonérer de la part du capital qui n'est pas encore libérée* » (Paulus de Chatelêt, s.d.). La réduction de capital peut aussi être réalisée pour valoriser l'image de l'entreprise en ajustant les comptes ou pour rembourser ses dettes avant une nouvelle augmentation de capital. Plusieurs conditions s'appliquent à ce procédé, telles que la nécessité d'accord d'au moins trois quarts des associés ou la réalisation de l'opération devant un notaire. (Abbeloos et al., 2010 ; Paulus de Chatelêt, s.d.).

Avant de débiter la seconde partie du mémoire consistant en l'analyse de cas réels de financement de start-up biotechnologiques belges, les caractéristiques des start-up biotechnologiques sont rappelées.

5. Synthèse des caractéristiques d'une start-up biotechnologique

Afin d'y voir plus clair, nous synthétisons à présent les caractéristiques des start-up actives dans le secteur des biotechnologies, qui influence leur financement.

Tout d'abord, les start-up biotechnologiques sont caractérisées par leur côté innovant et les technologies neuves qu'elles utilisent, produisent et/ou commercialisent. Elles possèdent généralement un haut potentiel de croissance et pourraient donc permettre de réaliser d'importantes plus-values sur des investissements. Cependant, elles présentent des risques d'échec élevés.

Ensuite, en raison de processus de recherche et développement longs et coûteux ainsi que des éventuels brevets à déposer et des tests cliniques à réaliser avant la commercialisation de leurs produits, les start-ups biotechnologiques présentent des besoins de fonds importants, cela tôt dans leur cycle de financement et pour une longue période. Par contre, elles n'enregistrent des revenus qu'une fois les produits finis mis sur le marché et des ventes réalisées. Elles ne peuvent donc assurer un remboursement périodique des créanciers durant leurs premières années et les éventuels retours sur investissement pour les financeurs ne surviendront qu'à long terme.

Enfin, les premiers actifs des start-up biotechnologiques tels que les compétences techniques, scientifiques ou industrielles des entrepreneurs ou les fruits de la recherche et du développement de produits ne constituent que très rarement les garanties exigées par les banques pour l'octroi de prêts.

Les start-up actives dans le secteur des biotechnologies ont donc difficilement accès aux prêts des institutions financières avant d'être bien établies sur leur marché, d'être solides financièrement et de présenter des garanties suffisantes. Le financement par capital semble donc plus adapté à ces entreprises que celui par dette, particulièrement durant leurs premiers stades de maturité.

6. Financement optimal d'une start-up biotechnologique sur base de la littérature - notion de "financing gap"

Pour suivre, nous déterminons, sur base de la littérature, les sources de financement les plus adaptées aux start-up biotechnologiques en fonction de la phase de la chaîne de financement dans laquelle elles se trouvent. Rappelons que les phases de la chaîne de financement correspondent aux stades de maturité du cycle de vie des entreprises. Enfin, le schéma d'une stratégie de financement d'une start-up biotechnologique en fonction des stades de maturité et des sources de financement élaboré sur base de la littérature est présenté.

Lors du stade d'**amorçage** de la start-up, l'entrepreneur monte son business plan, effectue le processus de R&D du produit ou service à commercialiser et réalise des études de marché. Il peut aussi déposer des brevets pour son produit ou ses technologies. Ce stade peut être long et les besoins de financement sont déjà importants, particulièrement pour le domaine de la biotechnologie rouge qui nécessite de soumettre les produits à des tests cliniques dans le but d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché.

Les fondateurs sont généralement les premiers financeurs de leurs entreprises, sur fonds propres. Les 3F, c'est-à-dire les proches et les personnes convaincues par le projet, tels les Founding Angels, arrivent en second lieu. Les montants perçus par ces investisseurs "informels" sont généralement très insuffisants pour couvrir les grands besoins des start-up biotechnologiques durant leurs débuts. Des soutiens publics ainsi que des dons par les fondations s'avéreront souvent nécessaires pour combler ce manque de financement.

Les start-up biotechnologiques peuvent aussi faire appel à des incubateurs, des accélérateurs ou des universités pour les accompagner dès leurs premiers pas et recevoir de l'aide ainsi que certaines ressources matérielles, intellectuelles, etc.

Lors du stade de **démarrage** de la start-up, celle-ci est créée officiellement. Elle poursuit le développement de son produit et cherche à terminer celui-ci. L'entreprise acquiert des infrastructures et les moyens indispensables pour sa production. Les derniers tests sont réalisés. Les fonds nécessaires sont donc très importants. Les fonds d'investissement publics

et semi-publics entrent généralement en jeu à ce moment-là et s'ajoutent aux financeurs déjà cités.

Durant son **développement initial**, la start-up biotechnologique débute la production de son produit et le met sur le marché. La stratégie marketing doit être activée et représente des coûts importants. L'entreprise a toujours des gros besoins d'argent pour financer cette production et cette commercialisation. Elle a pour objectif de devenir rentable pour dégager des marges et financer sa croissance. Elle présente toujours un risque important. Les Business Angels et les fonds de capital à risque industriels interviennent à ce moment et apportent également leur expérience du secteur et leur réseau, ce qui est aussi un atout pour la distribution du produit et l'accès à de nouveaux partenaires. Des prêts bancaires de type avances sur subventions pourront être demandés si l'entreprise a financé certains projets et attend le remboursement des soutiens publics, mais pour des montants peu élevés.

Lors de l'étape de **croissance**, l'entreprise cherche à accroître ses ventes et étendre son marché, souvent à l'international pour les start-up du secteur des biotechnologies. Il faut aussi faire face à la concurrence de ce marché plus large. Les moyens de production ainsi que le nombre d'employés augmentent et de nouveaux produits pourront être développés. Les Venture Capitalists investissent généralement à ce moment-ci. Ils apportent des gros montants pour permettre la croissance de l'entreprise et réaliser des plus-values. La start-up pourra aussi avoir recours à l'autofinancement durant ce stade si les ventes sont suffisantes. En outre, si l'entreprise est assez solide financièrement, les institutions financières seront disposées à accorder des prêts plus larges.

Une fois que la start-up a atteint le stade de la **maturité**, elle est établie sur son marché depuis un certain temps, elle a démontré son potentiel de rentabilité et dispose de garanties. Elle ressemble alors à une entreprise classique et accédera sans problème au financement bancaires à des taux corrects et pour des montants élevés.

Au stade **mezzanine**, l'entreprise prépare la sortie de ses investisseurs initiaux et donc leur remboursement. Les banques sont une nouvelle fois les sources les plus adaptées pour réunir les fonds éventuellement nécessaires. Les entreprises passent parfois directement du stade de maturité à l'étape de sortie.

Pour la **sortie** de capital des investisseurs, l'entreprise dispose de plusieurs stratégies différentes. Le choix dépend des investisseurs mais également de la volonté des fondateurs de continuer l'aventure entrepreneuriale ou non. La stratégie appliquée varie aussi évidemment en fonction des projets de l'entreprise.

D'une manière générale, remarquons que le crowdfunding n'est pas encore adapté au secteur des biotechnologies en raison notamment des montants élevés exigés. Les dons octroyés par les fondations restent eux aussi exceptionnels. De plus, plusieurs types de soutiens publics peuvent intervenir à chaque stade du cycle de vie des start-up et sont une ressource essentielle pour financer certaines étapes de développement. Des aides non-financières telles que celles fournies par les incubateurs sont également précieuses pour soutenir les entrepreneurs pour leur lancement.

En tout état de cause, il est manifeste qu'il existe un "financing gap", ou 'trou financier', dans la chaîne de financement des start-up biotechnologiques. En effet, les montants investis par les premiers investisseurs sont la plupart du temps largement insuffisants pour financer les longues étapes initiales du cycle de vie de ces start-up, telles la R&D, les éventuels tests cliniques ou l'acquisition de brevets, qui exigent des ressources importantes. Les investisseurs capables d'apporter de plus gros moyens, tels les réseaux de BA ou les VC, ne s'intéressent généralement aux start-up biotechnologiques qu'une fois celles-ci lancées et que les possibilités de rentabilité à moyen terme sont élevées. Les banques n'interviennent elles que bien plus tard pour des montants importants (Pomet & Sattin, 2016 ; Shimasaki, 2014 ; Wilson & Silva, 2013).

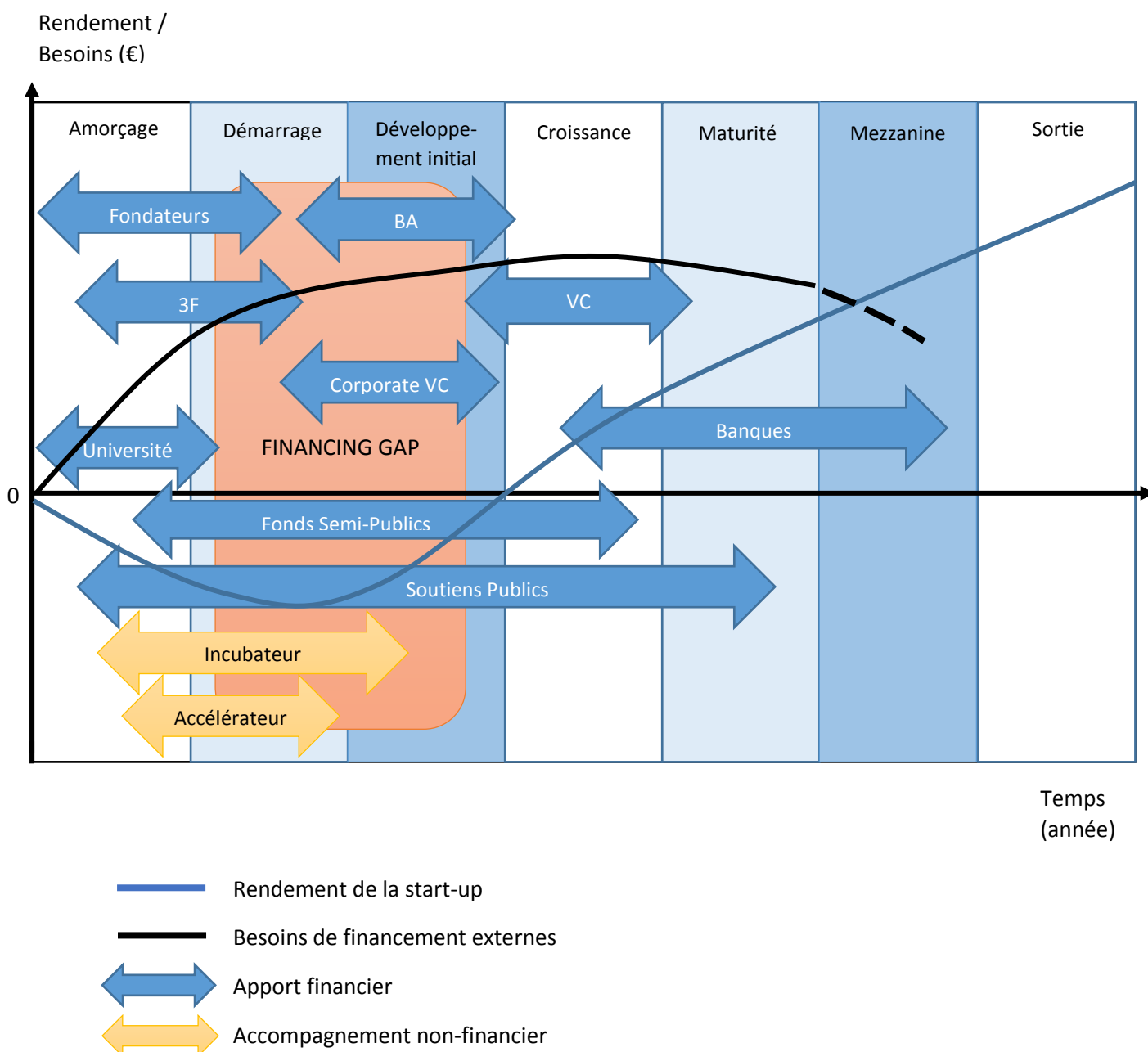
Ce manque de financement disponible lors des premiers stades de maturité de la start-up joue un rôle critique dans le lancement et la croissance des entreprises du secteur et réduit leur taux de survie durant leurs débuts. En effet, les entrepreneurs n'ont pas assez de fonds pour mener à bien leurs étapes de R&D ou démarrer leur entreprise, qui nécessitent de gros financements. Les start-up ne parviennent donc pas à des stades de maturité plus avancés et susceptibles d'attirer les gros investisseurs et sont coupées dans leur élan.

Les soutiens apportés par les autorités publiques sont donc primordiaux pour combler ce trou dans la chaîne de financement, notamment via les fonds d'investissement semi-publics, de

manière à permettre aux entrepreneurs d'amener leur start-up biotechnologique du stade d'amorçage-démarrage vers le stade de la croissance.

Il apparaît de manière évidente qu'une combinaison de différentes sources de financement, privées et publiques, en capital et en prêt, s'avère le plus souvent indispensable pour financer suffisamment une start-up du secteur des biotechnologies du stade d'amorçage au stade de sa maturité.

Schéma d'une stratégie de financement d'une start-up biotechnologique en fonction des stades de maturité et des sources de financement élaboré sur base de la littérature



Nous remarquons le « financing gap » présenté dans la chaîne de financement des start-up biotechnologiques. Ce trou apparaît entre le moment où les apports de fonds, insuffisants pour le développement complet des produits et le lancement de l'entreprise, fait par les investisseurs informels (Fondateur, 3F, Universités, ...) ou certains Business Angels sont écoulés et le moment où la start-up est en mesure d'accéder à des financements importants en intégrant des VC ou les institutions financières.

Il est manifeste que les pouvoirs publics jouent un rôle prépondérant pour combler ce manque de financement.

Le financing gap est d'autant plus élevé dans le domaine d'application de la biotechnologie rouge en raison des coûts importants de recherche et développement des produits, des dépôts de brevets souvent nécessaires et des tests cliniques obligatoires avant la mise sur le marché des produits de soins de santé (Pommet & Satin, 2016 ; Shimasaki, 2014).

7. Analyse de cas réels

Nous commençons à présent la deuxième partie de ce mémoire, à savoir l'étude de cas réels de stratégie de financement de start-up biotechnologiques en Belgique. Nous commençons par expliquer la méthodologie mise en œuvre pour réaliser l'analyse. Les résultats sont alors traités selon plusieurs critères. Une analyse en fonction des stades de maturité est présentée. Une analyse en fonction des sources de financement utilisées par les entreprises est ensuite développée. La combinaison de plusieurs sources de financement est alors explicitée sur base de la durée d'existence des start-up ou sur base de leur chiffre d'affaires. Enfin, un schéma de stratégie de financement des start-up biotechnologiques interrogées est élaboré sur base des résultats obtenus. Ces résultats sont enfin comparés à la littérature dans le but d'identifier les convergences et les divergences.

1. Présentation Enquête – Méthodologie

J'ai décidé de réaliser mon mémoire de fin d'études sur le financement des start-up en Belgique. Après discussion avec mon promoteur, j'ai décidé de me concentrer sur un secteur d'activité particulier des start-up belges. En lien avec mon stage, j'ai choisi le secteur des biotechnologies.

J'ai conduit la partie d'analyse de cas réels de mon mémoire en 2 parties. La première partie de cette analyse s'est déroulée pendant mon stage et a servi à compléter ma revue de littérature, connaître le secteur des biotechnologies et réaliser une première série d'interviews qualitatives. La seconde partie de l'analyse découle de la première et est une analyse quantitative des sources de financement utilisées par les start-up biotechnologiques belges en fonction du stade de maturité dans lequel elles se trouvent.

La première partie de l'analyse, réalisée lors de mon stage en entreprise, a consisté en la rencontre de plusieurs entrepreneurs ou fondateurs d'entreprises actives sur le secteur des biotechnologies. Cette partie m'a permis de comprendre le monde entrepreneurial belge, le secteur des biotechnologies ainsi que de construire le questionnaire utilisé pour l'analyse quantitative de cas réels de mon mémoire (Voir chapitre 7. Analyse de cas réels - partie 2. Analyse de l'enquête et résultats).

Lors de mon stage en entreprise chez Next Steps, en accord avec mon maître de stage, je me suis penché sur le secteur des biotechnologies, Life Sciences et Health Care. Je suis entré en contact avec de nombreuses entreprises biotechnologiques ainsi que des acteurs actifs dans l'accompagnement ou le financement des entreprises en Belgique tels que des incubateurs, des fonds d'investissements, des fédérations d'entreprises biotechnologiques, etc.

Les objectifs de ma mission de stage étaient les suivants :

- Suivre et analyser différents projets d'entreprises et start-ups dans les secteurs de la biotechnologie, Life Sciences and Health Care (**Glossaire**)
- Effectuer des comparaisons et analyses financières, managériales, marketing, etc. pour dénicher de potentiels clients
- Elaborer et planifier différents plans d'actions pour ces clients sur base de leurs projets et besoins (finances, marketing, export, ...) pour 'mener à bien leur projet d'entreprise'
- Réaliser des rapports sur les entreprises étudiées

Pour mener à bien ma mission de stage et réaliser une enquête pour la partie concrète de mon mémoire, j'ai donc rencontré des entrepreneurs actifs sur le secteur des biotechnologies. J'ai élaboré un premier questionnaire pour interviewer ces entrepreneurs (Voir Annexe 4. Questionnaire 1 - Rencontre et interview d'entrepreneurs d'entreprises biotechnologiques belges) en vue de la construction de l'enquête quantitative pour la partie analyse de cas réels de mon mémoire. J'ai interrogé les entrepreneurs sur l'histoire de leur entreprise, son financement, ses processus de recherche et développement, ses stratégies commerciale ou marketing, leur futurs projets, l'engagement de personnel, l'accompagnement non-financier par des infrastructures belges et les soutiens publics dont ils ont bénéficié ou bénéficieront. Lors de la réalisation de la revue de littérature et de cette première partie d'analyse de cas réels, j'ai pu découvrir et étudier les actifs, les particularités et les besoins des entreprises du secteur des biotechnologies. J'ai pu m'apercevoir que ce secteur était important en Belgique et que les entreprises présentent des caractéristiques spécifiques compliquant leur accès aux sources de financement traditionnelles. Ce qui renforçait mon intérêt pour l'étude de leur stratégie de financement. J'ai pu aussi constater que les domaines d'application de ce secteur sont nombreux et divers et que la chaîne de financement des start-up biotechnologiques est particulièrement complexe.

Le sujet de mon mémoire s'est alors précisé comme étant l'étude des différentes sources de financement des start-up actives dans le secteur des biotechnologies en Belgique et la manière d'optimiser la combinaison des celles-ci en fonction des stades de maturité de ces entreprises.

La seconde partie de l'analyse de cas réels réalisée est une analyse quantitative des sources de financement utilisées par les start-up biotechnologiques belges en fonction du stade de maturité dans lesquelles elles se trouvent. Les résultats de cette analyse quantitative sont utilisés dans ce mémoire.

Après avoir réalisé une revue de la littérature sur le sujet, mené l'interview de plusieurs entreprises et interrogé des acteurs belges du financement des entreprises, j'ai élaboré un questionnaire pour interroger des start-up actives dans le secteur des biotechnologies en Belgique. Ce questionnaire a été réalisé à l'aide du logiciel d'enquêtes en ligne « Qualtrics » (Qualtrics, 2017). Il a été construit sur base de l'expérience acquise en stage qui m'a enseigné que les entrepreneurs de start-up biotechnologique sont peu enclins à diffuser les montants obtenus auprès de leurs financeurs. En effet, en raison de la forte concurrence régnant dans le secteur et du nombre limité d'investissement réalisé par les financeurs privés, ils préfèrent conserver une grande confidentialité vis-à-vis des informations sur les montants perçus via les différentes sources de financement. Pour contourner cette volonté de discrétion, les questions ont été rédigées de manière à identifier les sources de financement utilisées par les start-up pour chaque stade de maturité de son développement.

Cette enquête, diffusée en ligne et disponible en français, anglais et néerlandais, a été envoyée par mail à plus de 200 entreprises belges du secteur des biotechnologies (Voir Annexes 5. à 10. Questionnaire 2). Les adresses de contact de ces sociétés (Voir Annexe 13. Liste des entreprises contactées pour l'enquête en ligne - Contacts) ont été obtenues en ligne sur les sites web officiels des entreprises, grâce à mon stage en entreprise chez Next Steps, lors des divers salons et conférences suivis ou encore via les acteurs belges du financement des entreprises cités plus haut. L'enquête a aussi été envoyée à des incubateurs, des fonds d'investissements, des fédérations d'entreprises biotechnologiques, etc. en demandant que celle-ci soit relayée vers les entreprises biotechnologiques membres de ces organismes.

L'objectif poursuivi de cette enquête est de déterminer la combinaison de sources de financement optimale à mettre en œuvre pour financer une start-up du secteur. Les critères

à respecter pour les entreprises participantes sont les suivants : être (ou avoir été) une start-up, être active sur le secteur des biotechnologies et être basée en Belgique.

Au cours de cette enquête, j'ai découvert la manière dont les entreprises ont financé leurs activités en fonction des stades de maturité et des sources de financement. Après avoir recueilli des informations générales sur les start-up constituant l'échantillon, les dirigeants d'entreprises interrogés étaient invités à détailler les sources de financement utilisées pour permettre la réalisation de leurs projets, et ce en lien avec les stades de maturité dans lesquels les entreprises se trouvent. En effet, pour chaque stade de maturité du cycle de vie de leur entreprise, il était demandé aux entrepreneurs de communiquer les sources de financement utilisées.

La collecte des données a donc été réalisée en ligne et 51 résultats ont d'abord été enregistrés. Un premier filtrage des informations reçues a été effectué en éliminant de la base de données tous les résultats incomplets (réponse des entrepreneurs arrêtée en cours d'enquête). Cette opération a permis d'exclure 17 résultats de l'échantillon initial. Un second filtrage a ensuite été réalisé en rejetant les entreprises participantes ne correspondant pas à tous les critères de l'étude conduite dans ce mémoire. 7 résultats ont été exclus, majoritairement car ces entreprises n'étaient pas actives sur le secteur des biotechnologies ou que leur siège social n'était pas basé en Belgique. L'échantillon final utilisé pour l'analyse quantitative est donc constitué de 27 start-up belges actives sur le secteur des biotechnologies en Belgique. Les données ont été recueillies sous Excel pour l'analyse (Voir Annexe 11. Tableaux de résultats de l'enquête).

Après avoir collecté les réponses des start-up biotechnologiques, celles-ci ont été analysées puis interprétées. L'analyse se décompose en plusieurs parties : les informations générales décrivant les entreprises interrogées telles que le type de start-up, la location du siège social, la durée d'existence, le nombre d'employés, etc. ont été regroupées et sont d'abord présentées. Les stades du cycle de vie des start-up sont ensuite recoupés et analysés en fonction des sources de financement utilisées. Une analyse des sources de financement est alors réalisée pour déterminer à quel moment leur intervention est la plus propice dans le cycle de vie des start-up biotechnologiques. En complément, une analyse des sources de financement utilisées en fonction de la durée de vie et du chiffre d'affaires des start-up a permis de mettre en évidence la nécessité de combiner les sources de financement. Ainsi que

nous l'avions fait pour la synthèse de la revue de littérature, un graphe de financement en fonction des sources de financement et des stades de maturité des start-up a pu être établi sur base des résultats réels issus de l'enquête. Nous nous attacherons ensuite à le comparer à celui basé sur la littérature.

En plus des moyens de financement privés, nous avons voulu vérifier si l'implication et le moment d'intervention des pouvoirs publics dans le financement des start-up biotechnologique suffisent à combler le « financing gap » auxquelles elles sont nécessairement confrontées.

Le but final de cette enquête est de déterminer la combinaison optimale des sources de financement à utiliser en fonction des stades de maturité d'une start-up biotechnologique pour mener celle-ci du stade d'amorçage jusqu'au stade de sortie de capital des investisseurs initiaux.

2. Analyse de l'enquête et résultats

Pour déterminer le nombre de start-up actives sur le secteur des biotechnologies en Belgique en 2017, nous estimerons le nombre d'entreprises du secteur ainsi que la proportion de PME cette année sur base de l'extrapolation des chiffres des années antérieures, car des chiffres plus récents que ceux de l'année 2013 pour ce secteur ne sont pas disponibles.

En 2006, 145 firmes, privées comme publiques, étaient actives dans le secteur des biotechnologies en Belgique. La grande majorité de ces 145 firmes (93%) étaient des petites et moyennes entreprises (van Beuzekom & Arundel, 2009)

En 2013, 362 firmes, privées comme publiques, existaient en Belgique dans le secteur des biotechnologies. Il y avait 241 PME parmi celles-ci (66,6%). (OCDE, 2016a, octobre)

Entre 2006 et 2013, en 7 ans, le nombre d'entreprises biotechnologiques a augmenté de 250%, c'est-à-dire une hausse moyenne de près de 14% par an.

Nous pouvons utiliser le taux d'augmentation du nombre d'entreprises belges actives dans le secteur des biotechnologies en Belgique entre 2006 et 2013 pour estimer le nombre d'entreprises actives sur le secteur en 2017, 4 ans plus tard : $362 \times (1,14)^4 = 611$ entreprises dans le secteur des biotechnologies en Belgique en 2017. En appliquant la proportion de PME dans le nombre d'entreprises du secteur des biotechnologies de 2013 à ce nombre, $611 \times 66\%$

= 403 PME. Notre échantillon de 27 entreprises représente donc 7% du nombre estimé de start-up biotechnologiques belges en 2017.

Commençons par décrire l'échantillon et présenter les informations générales reçues. L'échantillon de l'enquête compte 27 résultats complets exploitables. Sur ces 27 start-up, 13 sont des start-up indépendantes, 12 sont des spin-off universitaires et 2 sont des spin-out d'entreprise.

Au niveau du siège social, 16 de ces entreprises sont basées en Wallonie et 11 en Flandre. L'échantillon ne comporte donc aucune start-up basée dans la Région Bruxelles-Capitale.

Au niveau de la durée d'existence, 12 (44%) des start-up de l'échantillon sont en activité depuis plus de 7 ans. 9 start-up existent depuis 3 à 7 ans et 6 depuis moins de 3 ans.

Au niveau du nombre d'employés, 11 start-up emploient entre 1 et 10 travailleurs et 12 comptent entre 11 et 50 employés. 4 entreprises emploient plus de 50 personnes.

Au niveau du chiffre d'affaires annuel, 15 (56%) des start-up de l'échantillon affichent un chiffre d'affaires annuel de moins de 1.000.000€. Pour 8 d'entre elles, le CA est inférieur à 100.000€. Sur les 12 autres start-up (44%) affichant un CA de plus d'un million d'euros, 3 d'entre elles présentent un CA supérieur à 5 millions d'euros. L'essentiel des start-up de l'échantillon peuvent donc être considérées comme des petites entreprises.

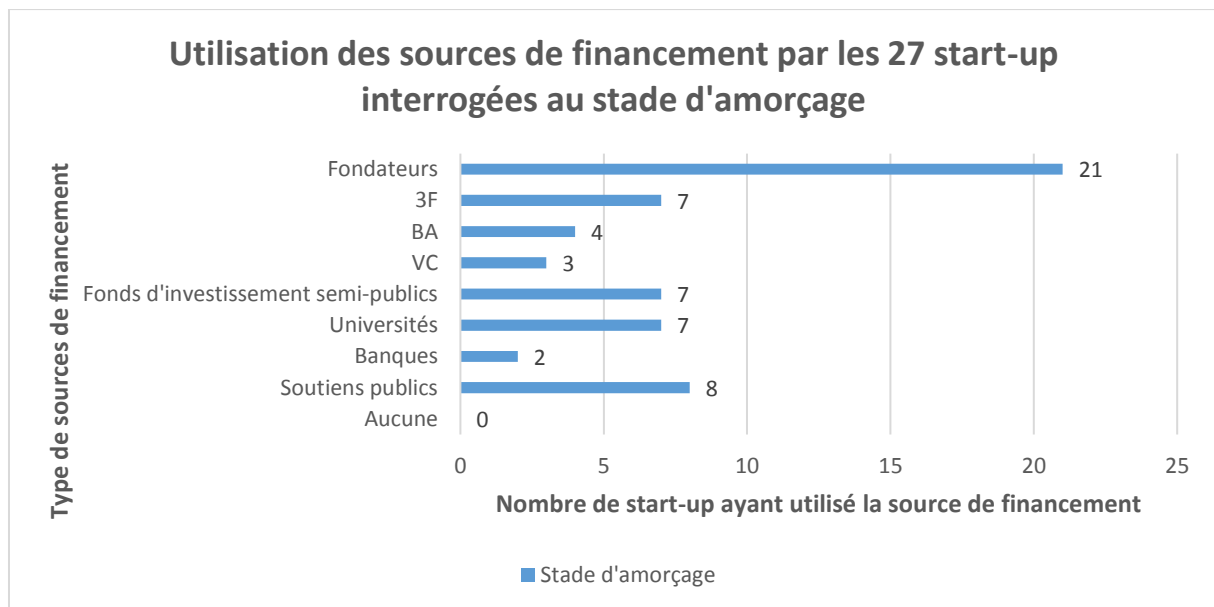
Débutons l'analyse des résultats. Nous analyserons d'abord chaque phase du cycle de financement d'une start-up biotechnologique en Belgique. Nous nous concentrerons ensuite sur les différentes sources de financement. Une analyse en fonction de l'âge et du chiffre d'affaires annuel de la start-up sera proposée. Nous aborderons après les combinaisons des différentes sources de financement. Enfin, nous déterminerons l'utilisation optimale des sources de financement en fonction des stades de maturité sur base des résultats obtenus et les comparerons aux conclusions tirées de la littérature.

A. Analyse en fonction des stades de maturité

Stade d'amorçage : 27 start-up (100% du total)

Durant le stade d'amorçage de leur cycle de vie, 21 start-up ont utilisé les fonds propres des fondateurs pour se financer sur les 27 présentes à ce stade. Cela représente un pourcentage de 78%. 26% start-up ont reçu du cash de la part des 3F. Certaines ont déjà pu bénéficier d'investissements de Business Angels, de Venture Capitalists, mais cela dans une faible

proportion (moins de 15% des start-up). 7% des entreprises se sont vues octroyer un financement bancaire. Les fonds d'investissements semi-publics et les universités sont chacun intervenus pour plus d'un quart des start-up. Plus de 30% des start-ups ont fait appel aux soutiens publics durant leur première phase de financement. Les incubateurs ont accompagné 2 entreprises lors de cette étape initiale.

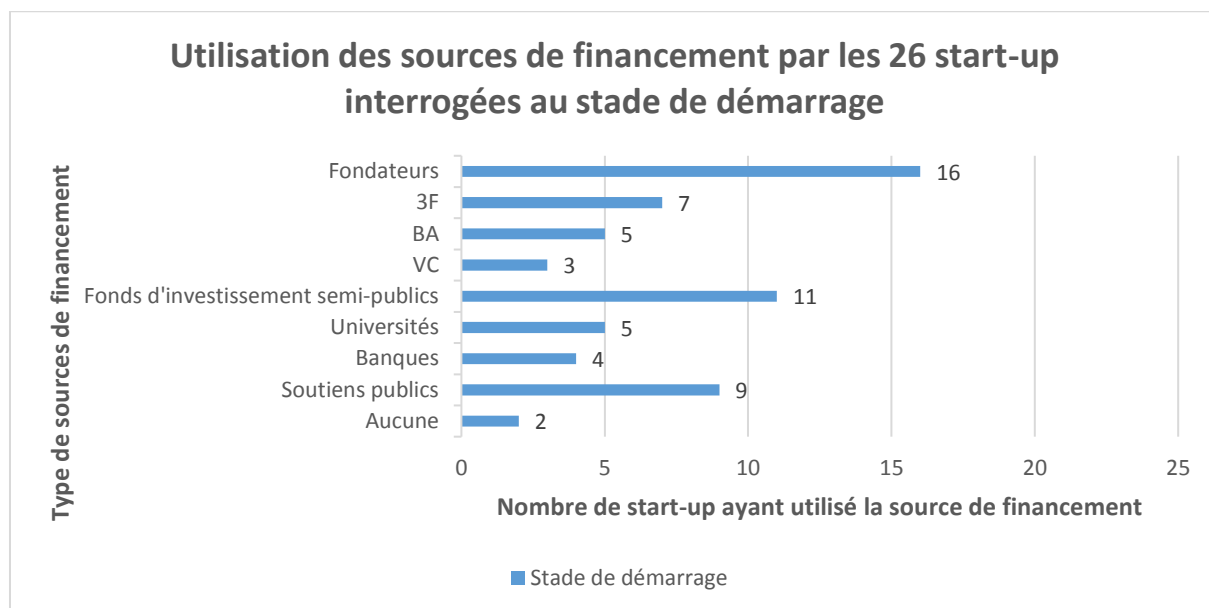


Une des 27 start-up de l'échantillon est toujours dans son stade d'amorçage, les 26 autres sont passées au suivant.

Démarrage : 26 start-up (96% du total)

Lors du stade de démarrage de la start-up, plus de la moitié (62%) des start-up interrogées ont continué à utiliser les fonds propres amenés par leurs fondateurs ou en ont reçu de nouveaux. Le même nombre (7) de start-up que dans le stade d'amorçage a fait appel aux proches (3F) des entrepreneurs pour leur démarrage. Les BA et VC sont intervenus pour 19% et 12% des start-up, respectivement. Les fonds d'investissement semi-public ont financé 42% des start-up durant leur stade de démarrage. Les universités ont soutenu financièrement un cinquième des start-up durant leur démarrage. Le nombre de start-up ayant bénéficié de soutiens publics a augmenté et représente 35% de l'échantillon pour l'étape de démarrage. Le nombre de start-up ayant reçu des prêts bancaires a doublé et représente 15% des start-up au stade de démarrage. 3 start-ups ont été accompagnées par des incubateurs et 1 autre a participé à un concours accélérateur. Moins de 10% des start-up avaient accumulé assez de capitaux durant

le phase de financement d'amorçage pour ne pas nécessiter une nouvelle levée de fonds durant le 2e stade de maturité.

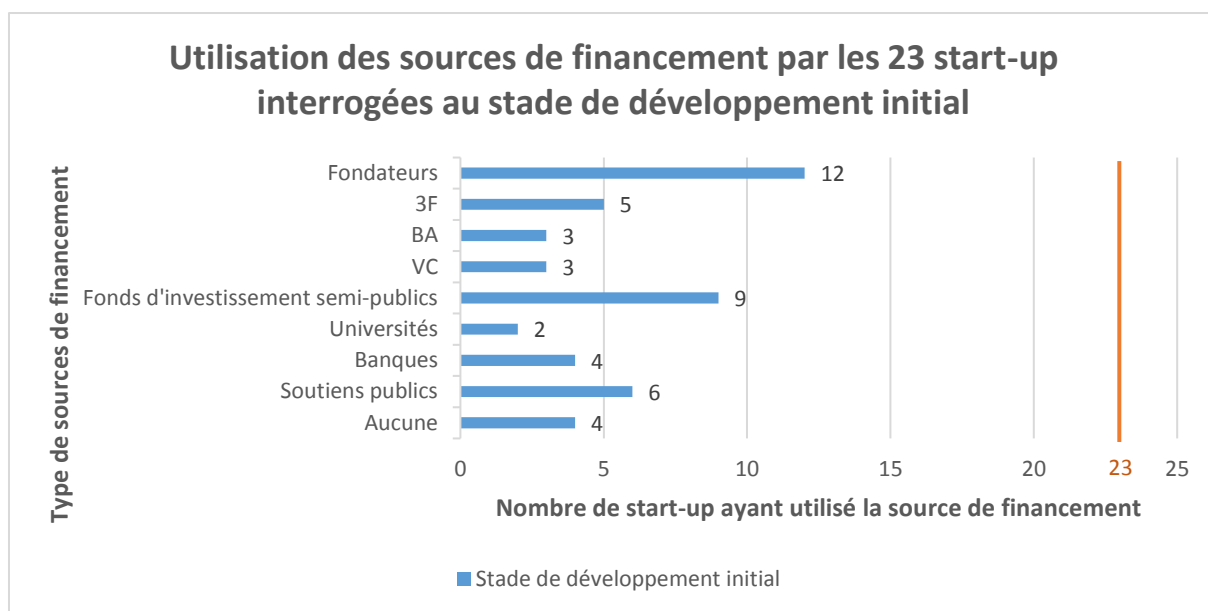


Sur les 26 start-up présentes à ce stade, 4 n'ont pas encore atteint le stade suivant. 22 start-up sont donc passées au stade du développement initial.

Développement initial : 23 start-up (85% du total)

Durant le stade de développement initial, sur les 23 start-up arrivées à ce stade de maturité, la moitié a utilisé les fonds propres apportés par les fondateurs pour financer ses activités et moins d'un quart a utilisé le financement via les 3F. Les fonds d'investissement semi-public ont été présents pour 40% entreprises. Les banques ainsi que les BA et VC ont financé environ 15% des start-up. Les universités et les incubateurs sont intervenus pour moins de 10% d'entre elles lors de ce stade. Près d'un cinquième des start-up avaient accumulé assez de capitaux durant les 2 premiers stades pour ne pas nécessiter une nouvelle levée de fonds durant le stade de développement initial.

Une des entreprises s'est autofinancée grâce aux bénéfices de ses ventes lors de la phase de financement de développement initial.

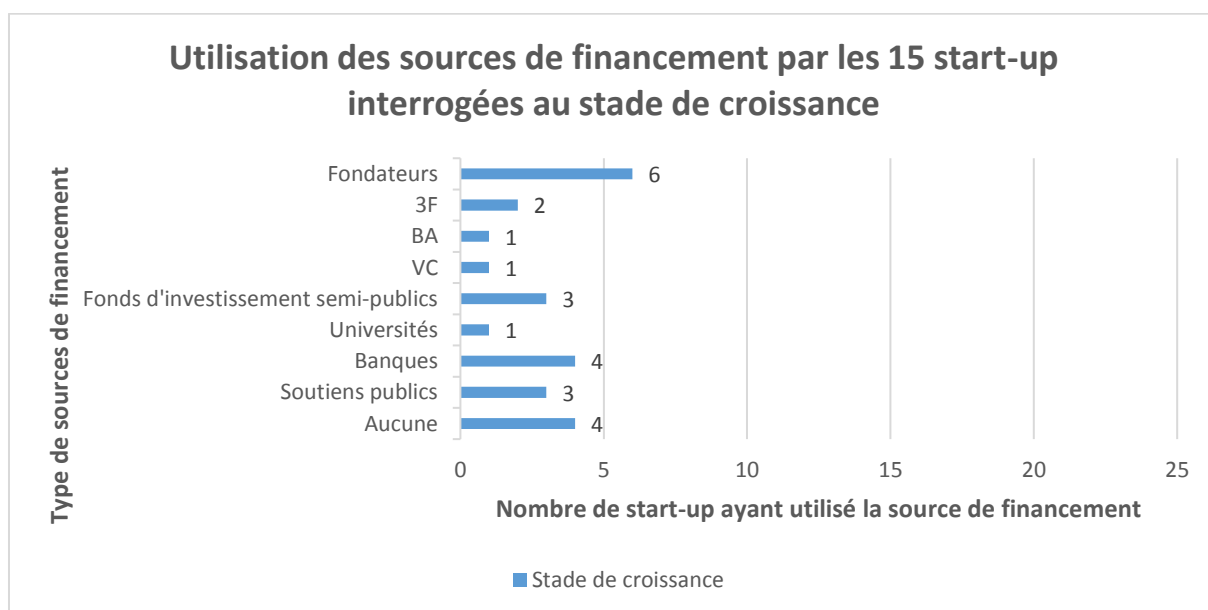


Un tiers des start-up présentes dans ce stade n'ont pas encore atteint le suivant. 15 des 23 entreprises sont donc entrées dans le stade de croissance.

Croissance : 15 start-up (55% du total)

Pour le stade de croissance des entreprises, l'échantillon compte 15 start-up. C'est-à-dire que près de la moitié des entreprises interrogées n'ont pas encore entamé leur croissance.

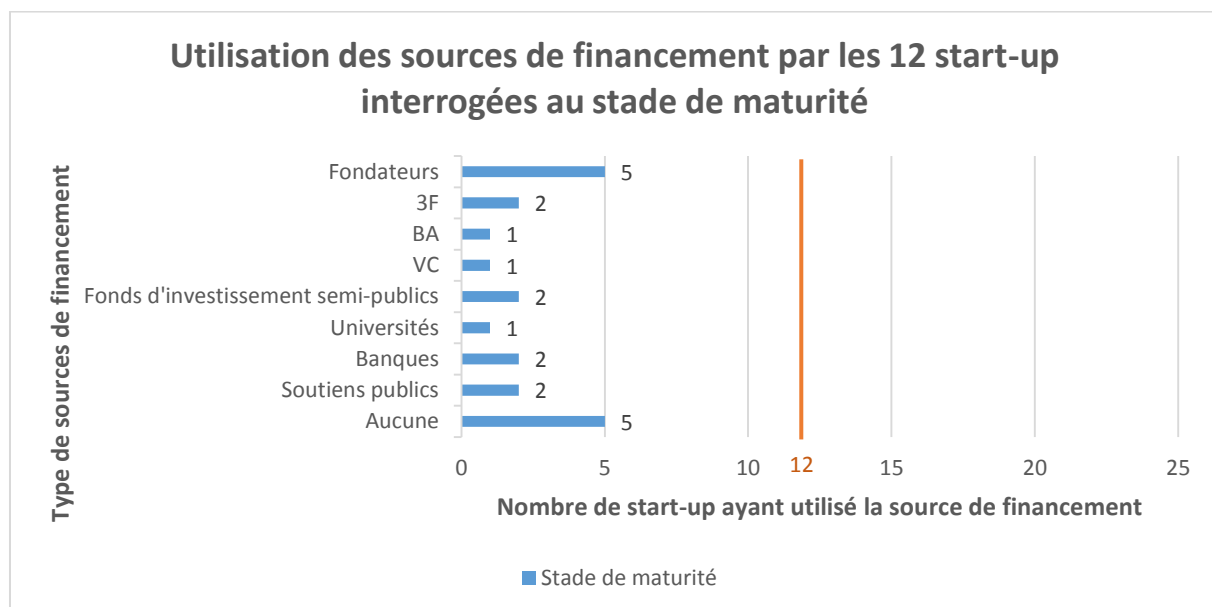
Pour financer leur croissance, 40% des entreprises ont utilisés les fonds apportés par les fondateurs, 27% les institutions financières, 20% les fonds d'investissements SP et les soutiens publics. Les BA et VC interviennent seulement pour 7% des start-up durant ce stade. 27% des start-up n'ont pas eu besoin de nouvelle levée de fonds pour financer leur croissance.



On peut remarquer que seule la moitié des entreprises ayant participé à l'enquête ont déjà atteint leur stade de croissance. 12 des 15 start-up de la phase de croissance ont terminé celle-ci et sont entrées dans le stade de maturité.

Maturité : 12 start-up (44% du total)

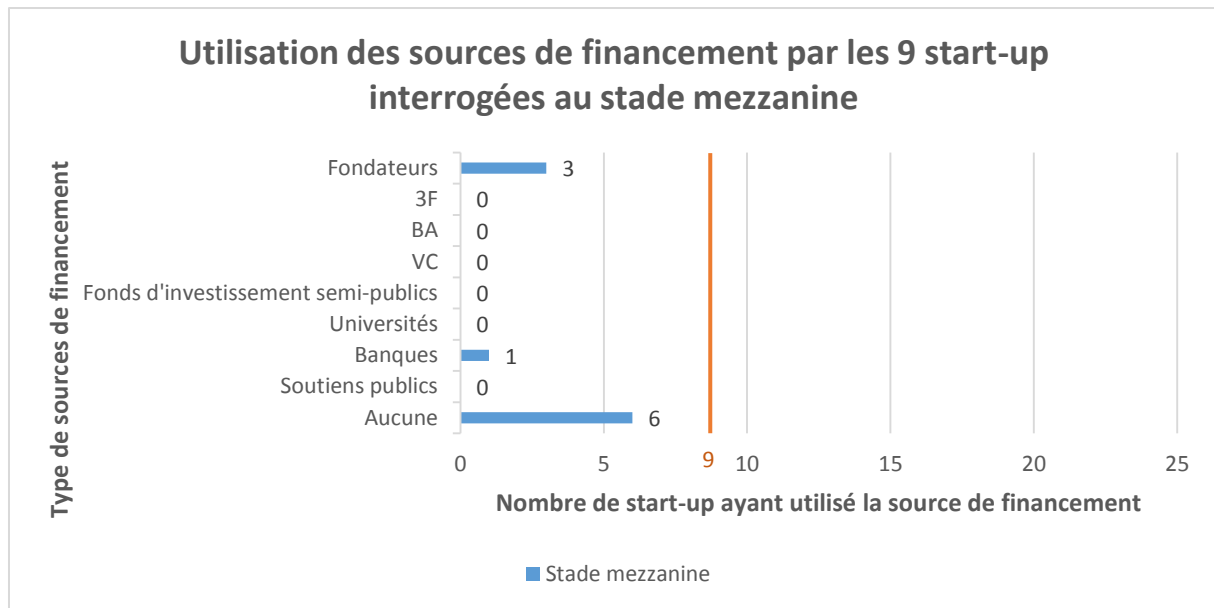
Sur les 12 start-up présentes à ce stade, 42% ont utilisé les fonds apportés par les fondateurs. Les 3F, les fonds d'investissement semi-public, les soutiens publics et les banques sont tous les trois intervenus pour 17% des start-up (2) et 42% des 12 entreprises n'ont pas eu besoin de nouveau financement durant ce stade de maturité. Les autres sources ont été utilisées par moins de 10% des start-up présentes à ce stade.



9 start-up sur les 12 ont commencé à préparer la sortie de capital de leurs investisseurs initiaux et ont entamé la phase mezzanine, les 3 autres se maintiennent à ce stade de maturité.

Mezzanine : 9 start-up (33% du total)

Sur les 9 start-up arrivées à leur stade mezzanine, un tiers a utilisé les fonds apportés par les fondateurs pour envisager le remboursement des investisseurs initiaux. Une de ces 3 entreprises a fait appel aux institutions financières dans cette phase de financement. Les deux autres tiers des entreprises n'ont pas nécessité de levée de fonds supplémentaire pour se préparer à la sortie de capital des investisseurs.



Des 9 start-up ayant entamé leur stade mezzanine, 4 sont toujours occupées à préparer la sortie de capital des investisseurs initiaux et 5 sont entrées dans l'étape de sortie de capital.

Sortie : 5 start-up (19% du total)

1 des 5 entreprises est devenue publique (IPO) après avoir fusionné avec une autre firme. Une autre s'est vue rachetée par une autre entreprise (MA). Les 3 autres start-up ont pu rembourser leurs investisseurs initiaux grâce au capital de la société et n'ont pas appliqué de stratégie de sortie particulière.

B. Analyse en fonction des sources de financement

Analysons maintenant l'échantillon en fonction des sources de financement utilisées par les start-up biotechnologiques interrogées.

Apports fondateurs :

Les fondateurs ont été les financeurs les plus importants lors de la phase de financement d'amorçage de l'entreprise puisque près de 80% des start-up interrogées ont utilisé les apports des fondateurs durant ce stade. Les apports des fondateurs ont financé plus de 50% des entreprises de l'échantillon durant les 3 premiers stades.

Dans 5 cas sur 27 seulement (19%), les fondateurs n'ont pas fait d'apport financier à leur start-up. Sur ces 5 start-up, seule une entreprise était indépendante. En effet, les 4 autres étaient accompagnées soit par une université, soit par une entreprise, ce qui peut justifier que les fondateurs n'aient pas fait d'apports en cash.

Les fondateurs sont donc intervenus pour 81% des start-up durant au moins une phase de la chaîne de financement. C'est la source de financement qui a été la plus utilisée par les start-up interrogées. Ce constat rejoint bien la littérature. L'apport des fondateurs permet en plus de donner de la crédibilité à son entreprise envers des investisseurs externes.

Ce qui est plus surprenant est qu'un tiers des entreprises a utilisé les fonds apportés par les fondateurs jusqu'au stade mezzanine pour préparer la sortie de capital des investisseurs initiaux. C'est particulièrement étonnant dans le secteur des biotechnologies. Nous pouvons sans doute expliquer cela par la volonté des fondateurs d'échapper à la dilution excessive de leurs parts dans le capital total de l'entreprise.

Family, Friends and Fools :

La phase principale d'intervention 3F est la phase de financement correspondant au stade de démarrage de l'entreprise. En effet, ils ont financé 27% des entreprises lors du second stade de maturité. Plus d'un quart des entreprises a bénéficié d'investissement de la part des 3F durant les 2 premiers stades.

Ils sont intervenus financièrement pour 10 start-up sur 27 durant au moins une phase de la chaîne de financement (37%).

Comme vu dans la première partie de ce mémoire, les 3F investissent au cours des premiers pas de l'entreprise et sont un bon moyen de financer les toutes premières étapes de lancement d'une entreprise.

Business Angels :

Les Business Angels sont intervenus principalement durant les stades de démarrage et développement initial, en finançant respectivement 19% et 17% des start-up lors de ces 2 stades.

Ils ont investi dans 8 start-up différentes de l'échantillon (30% du total) durant au moins une phase de la chaîne de financement des start-up, essentiellement durant les 3 premiers stades. Peu d'entreprises ont donc bénéficié d'un financement de la part de business angels, ce qui rejoint les conclusions tirées dans la revue de littérature. En effet, le secteur des biotechnologies ne présente pas les caractéristiques traditionnellement recherchées par les BA en matière de montants à investir et de période avant retour sur investissement.

Ceux-ci sont par contre intervenus plus tôt dans le cycle de financement d'une start-up biotechnologique que le préconise la littérature en entrant en scène dès l'amorçage pour 15% des entreprises.

Venture Capitalists :

Les fonds de capital à risque (*privé ou industriel*) sont surtout intervenus lors du stade de développement initial des start-up en finançant 13% de celles-ci lors de ce stade.

Ils ont investi dans 6 start-up différentes (22% du total) durant au moins une phase de la chaîne de financement des start-up.

Alors que la littérature renseigne une intervention des (*private*) venture capitalists majoritairement pendant la phase de croissance des start-up biotechnologiques, notamment en raison des importants montants nécessaires et des périodes de retours sur investissements, les entreprises interrogées ont bénéficié d'investissement de la part de VC essentiellement durant les 3 premiers stades de maturité.

Nous pouvons aussi remarquer la faible proportion de start-up interrogées ayant été financées par les VC. Ce constat peut être dû à l'importante utilisation d'un autre type de capital à risque; les fonds d'investissement publics et semi-publics.

Fondations :

Aucune start-up ayant participé à l'enquête n'a bénéficié de l'intervention financière de fondations.

Cela n'est pas étonnant. Effectivement, les dons et participations financières des fondations sont rares.

Universités :

Les stades d'intervention principaux des universités au cycle de financement des start-up biotechnologiques interrogées sont les deux premiers. Les universités ont soutenu respectivement 26% et 19% des start-up lors des stades d'amorçage et de démarrage.

Elles ont investi dans 8 start-up différentes durant au moins une phase de la chaîne de financement, ce qui représente 30% de start-up de l'échantillon.

Comme vu dans la littérature, les universités sont bien présentes aux côtés des entrepreneurs pendant le début des start-up, lors des processus de R&D des produits notamment. Elles

cèdent ensuite leur place lors du transfert des technologies de la recherche académique au marché, quand la commercialisation des produits commence.

Cependant, une start-up ayant fait appel à une université a été soutenue par celle-ci jusqu'à sa maturité.

La moitié des spin-off (6) ont été financées par des universités, les 6 autres ont bénéficié uniquement d'un accompagnement non-financier. On peut aussi constater que les universités ont investi dans 2 start-up indépendantes.

Incubateurs :

Les incubateurs ont accompagné les start-up interrogées durant le stade de démarrage principalement en soutenant 12% de celles-ci. Ils sont par contre très peu utilisés lors des autres stades dans la mesure où moins de 10% des entreprises ont fait appel à eux hors du stade de démarrage.

Ils ont accompagné 5 start-up différentes durant au moins une phase de leur chaîne de financement, ce qui représente un cinquième des entreprises interrogées.

Leur intervention a été faite essentiellement durant les stades de démarrage et de développement initial, comme le renseigne la littérature. Peu d'entreprises ont cependant fait appel aux services de ces centres d'entreprises. Comme expliqué dans la revue de littérature, ces sources de financement sont relativement jeunes. Elles se sont en effet répandues il y a quelques années. Les entreprises créées depuis plus de 7 ans n'ont donc peut-être pas eu la possibilité de faire appel à ce type d'infrastructure.

L'analyse confirme ce constat car 80% des start-up incubées sont en activité depuis moins de 5 ans. Une seule entreprise accompagnée par un incubateur existe depuis plus de 7 ans.

Accélérateurs :

Une seule start-up interrogée a bénéficié d'un accélérateur. Ce dernier l'a accompagné du démarrage à la maturité. Il a donc été utilisé longtemps par la start-up, alors que la littérature nous informait du contraire. En effet, ces concours accélérateurs sont souvent intenses mais assez courts, de l'ordre de quelques mois.

Les accélérateurs sont eux aussi plus fréquents depuis quelques années. La start-up ayant été assistée par l'accélérateur existe depuis moins de 3 ans.

La même constatation que pour les incubateurs peut probablement être tirée; les entreprises les plus âgées pourraient ne pas avoir eu la possibilité d'utiliser de telles sources de financement.

Institutions Financières :

Les banques sont principalement intervenues lors de la croissance des start-up puisque 27% des entreprises ayant atteint ce stade ont bénéficié de prêts bancaires pour financer leur croissance. Elles sont d'ailleurs le financeur externe principal des start-up lors de ce stade.

Les institutions financières ont apporté des fonds à plus d'un quart des start-up (7) interrogées durant au moins une phase de leur chaîne de financement, essentiellement durant les phases de financement de développement initial, de croissance et de maturité. Cela rejoint donc bien la théorie.

Remarquons que 4 start-up ont bénéficié de prêts bancaires dès leur stade de démarrage, dont 2 avaient déjà reçu des prêts bancaires lors de l'amorçage. Nous supposons que ces prêts ont été accordés pour combler le trou entre la demande et la réception des soutiens des pouvoirs publics, puisque toutes les entreprises financées par les banques avant leur phase de croissance ont perçu des subventions publiques durant au moins un de leurs 3 premiers stades.

Soutiens publics :

Les soutiens publics sont très utilisés puisque la moitié des entreprises interrogées a bénéficié d'un financement de la part des autorités publiques, que ce soit sous la forme de subsides, d'avances récupérables ou d'investissements. Ils représentent la 3^e source de financement la plus utilisée par les start-up de l'échantillon.

La plupart du temps, les soutiens publics sont intervenus lors des stades d'amorçage et de démarrage des start-up en soutenant respectivement 30% et 35% des entreprises durant ces stades. Ils sont d'ailleurs utilisés durant chacune des 5 premières phases de la chaîne de financement des start-up pour une bonne partie des entreprises de l'échantillon.

Ce constat reflète bien la littérature. En effet, en Belgique, il existe de nombreux types de soutiens publics différents s'appliquant à de multiples projets pour les entreprises. Leur utilisation semble d'ailleurs quasiment nécessaire pour financer un projet biotechnologique et combler le financing gap expliqué ci-dessus.

Fonds d'investissement semi-publics :

Les fonds d'investissement semi-publics sont intervenus principalement durant les stades de démarrage et de développement initial des entreprises interrogées en investissant dans plus de 40% de celles-ci lors de ces deux phases.

Ils ont apporté des fonds à 15 start-up sur les 27 constituant l'échantillon durant au moins une phase de leur chaîne de financement, ce qui représente 56% de celles-ci. Ils ont investi essentiellement durant les 3 premières phases de financement des start-up en soutenant plus d'un cinquième de celles-ci dans chacun de ces stades.

Les fonds d'investissement semi-publics sont la 2e source de financement la plus utilisée par les start-up de l'échantillon. Cela rejoint les conclusions tirées dans la revue de littérature. En effet, ces fonds de capital à risque semi-publics sont de plus en plus investis dans le financement des start-up et sont nombreux en Belgique. Cela reflète aussi la volonté des autorités publiques de soutenir la croissance de l'emploi et des entreprises en Belgique.

Deux tiers des entreprises interrogées ont reçu des financements publics ou semi-publics. Cela reflète la volonté de l'Etat d'investir dans ces entreprises biotechnologiques. La participation des fonds d'investissement semi-publics au financement des entreprises a été particulièrement importante lors des 3 premiers stades de maturité des start-up. Il est manifeste que ces soutiens sont utilisés par les entreprises pour combler le trou existant dans la chaîne de financement des start-up biotechnologiques.

Crowdfunding :

Aucune start-up de l'échantillon n'a utilisé le crowdfunding pour financer son projet. Cela n'est pas étonnant. Le financement par la foule n'est pas adapté aux montants importants et au temps nécessaires au développement des produits ou au lancement d'une entreprise du secteur des biotechnologies. Par contre, le crowdfunding est également une source de financement récente, notamment grâce à l'évolution des technologies de l'information et de la communication avec les réseaux sociaux et plateformes en ligne. Ce type de financement n'a peut-être donc pas pu être utilisé par les entreprises en activité depuis plus de 5 ans.

Autofinancement :

Une seule entreprise a indiqué s'être financée presque exclusivement grâce à ses propres profits. Cette spin-off, en activité depuis plus de 7 ans, affiche un chiffre d'affaire annuel de plus d'un million d'euros.

Aucune source de financement utilisée :

Nous constatons que plus le stade de maturité de l'entreprise est avancé, plus les start-up peuvent financer leurs activités par leurs propres moyens et passer d'un stade à l'autre sans faire appel à des sources externes de financement. En effet, toutes les entreprises ont été financées par au minimum 1 source de financement durant leur stade d'amorçage, alors que 30% des entreprises au stade de la croissance et 42% des entreprises au stade de la maturité n'ont bénéficié d'aucune source de financement additionnelle. Deux tiers des entreprises dans leur stade mezzanine n'ont pas eu besoin de financement externe.

C. Analyse en fonction de l'âge des start-up

Analysons maintenant les start-up interrogées sur base de leur durée d'existence. Sur les 27 entreprises constituant l'échantillon, 44% (12 start-up) sont en activité depuis plus de 7 ans. 9 start-up existent depuis 3 à 7 ans et 6 depuis moins de 3.

Moins de 3 ans :

Sur les 27 start-up constituant l'échantillon, 6 start-up sont en activités depuis moins de 3 ans. Deux tiers de ces 6 entreprises emploient moins de 10 travailleurs. Toutes affichent un chiffre d'affaires annuel inférieur à 1 million d'euros, dont 4 start-up ont un CA annuel de moins de 100.000€. Sur ces 6 entreprises en activité depuis moins de 3 ans, 4 entreprises ont entamé leur stade de développement initial et la moitié de ces dernières est à son stade de croissance. Une de ces jeunes entreprises a par contre déjà atteint le stade mezzanine et prépare la sortie de capital des investisseurs initiaux.

Les start-up interrogées en activité depuis moins de 3 ans ont utilisé en moyenne 4,33 sources de financement différentes pour réaliser leurs activités.

3 à 7 ans :

9 start-up interrogées sont en activités depuis 3 à 7 ans. 4 de ces start-up emploient moins de 10 travailleurs, 5 en emploient entre 11 et 50.

6 des 9 entreprises affichent un chiffre d'affaires annuel de moins d'un million et les 3 autres entre 1 million et 5 millions d'euros.

Sur les 9 entreprises en activité depuis 3 à 7 ans, 7 ont atteint leurs stades de développement initial et ont débuté la commercialisation de leurs produits. Sur ces 7 entreprises, 3 start-up ont déjà débuté leur croissance et ont même atteint le stade de la sortie des investisseurs initiaux.

Les start-up interrogées en activité depuis 3 à 7 ans ont combiné en moyenne 4,33 sources de financement différentes durant leur existence.

Plus de 7 ans :

Sur les 27 start-up interrogées, 12 start-up existent depuis plus de 7 ans. Cela représente 44% de l'échantillon. Les deux tiers (8) de ces entreprises emploient moins de 50 personnes. 4 entreprises comptent donc plus de 50 employés.

Un quart des 12 start-up les plus âgées affiche un chiffre d'affaires de moins 500.000€. 6 de ces entreprises ont un CA entre 1 million et 5 millions d'euros par an. Les 3 autres start-up de plus de 7 ans ont un CA annuel de plus de 5 millions d'euros.

Les deux tiers de ces 12 entreprises ont déjà atteint le stade de la maturité et la moitié se trouve au stade mezzanine. 2 start-up ont déjà effectué la sortie de capital et le remboursement de leurs investisseurs.

Les start-up interrogées existant depuis plus 7 ans ont utilisé en moyenne 2,5 sources de financement différentes durant leur cycle de vie.

Pour conclure cette analyse en fonction de l'âge des start-up de l'échantillon, 23 start-up ont commencé la commercialisation de leurs produits. Plus de la moitié (15) des 27 entreprises a déjà atteint le stade de la croissance. Une grande majorité (80%) des start-up ayant entamé leur croissance (12) existent depuis plus de 5 ans et 10 (60%) depuis plus de 7 ans.

On peut constater que les start-up les plus jeunes (moins de 7 ans d'activité) ont combiné en moyenne 4,33 sources de financement différentes durant leur existence. En moyenne, les

start-up en activités depuis plus de 7 ans ont elles vu seulement 2,5 sources de financement différentes participer à leur chaîne de financement.

Cela peut être expliqué avec plusieurs facteurs. Tout d'abord, la volonté grandissante des pouvoirs publics de favoriser la croissance de l'emploi et des entreprises a pu augmenter le nombre de sociétés bénéficiant d'investissements publics et semi-publics. Ces sources de financement, plus accessibles aujourd'hui, ont alors pu aider les start-up à atteindre des stades de développement plus élevés et à réduire plus rapidement les caractéristiques influençant négativement leur accès aux investisseurs privés ou aux institutions financières. Cela pourrait expliquer l'accroissement des investissements de ces derniers dans les start-up, du secteur des biotechnologies notamment.

L'enquête confirme aussi la période assez longue de recherche et développement de produits dans le secteur des biotechnologies. En effet, la plupart des start-up (60%) ayant commencé leur phase de croissance sont en activités depuis plus de 7 ans. 80% des entreprises ayant la sortie de capital leurs investisseurs ont plus de 5 ans. Une minorité des start-up en activité depuis moins de 7 ans a d'ailleurs déjà atteint le stade mezzanine et prépare le remboursement des investisseurs initiaux.

D. Analyse des stratégies de sorties de capital

Seules 5 entreprises sur les 27 (19%) ont déjà effectué une sortie de capital de leurs investisseurs initiaux. Sur ces 5 start-up, 2 d'entre elles ont opté pour la fusion ou acquisition par une autre firme. Une de ces deux entreprises est ensuite devenue publique pour rembourser ses financeurs. Les 3 autres entreprises n'ont pas déclaré la stratégie de sortie de capital utilisée.

3. Financement observé à travers les résultats de l'enquête

Nous déterminons à présent la combinaison des sources de financement observé par une start-up active dans le secteur des biotechnologies sur base des résultats de l'enquête. Pour chaque stade de maturité, nous retenons les sources de financement les plus utilisées afin d'identifier les dominantes.

Lors du stade d'amorçage de la start-up, les fonds propres apportés par les fondateurs ainsi que le soutien des universités sont les sources de financement les plus utilisées. Les entrepreneurs ont également amplement recouru aux "3F" et aux soutiens publics.

Durant le stade de démarrage des entreprises, les entreprises ont fait appel à de nombreuses sources de financement. En effet, les "3F", les Business Angels, les fonds d'investissement semi-publics et les soutiens des autorités publiques sont intervenus en grande partie durant cette phase pour financer les start-up interrogées. Les apports des fondateurs et les universités sont encore utilisés. C'est également lors de ce stade de démarrage que les incubateurs ont apporté la majorité de leurs accompagnements.

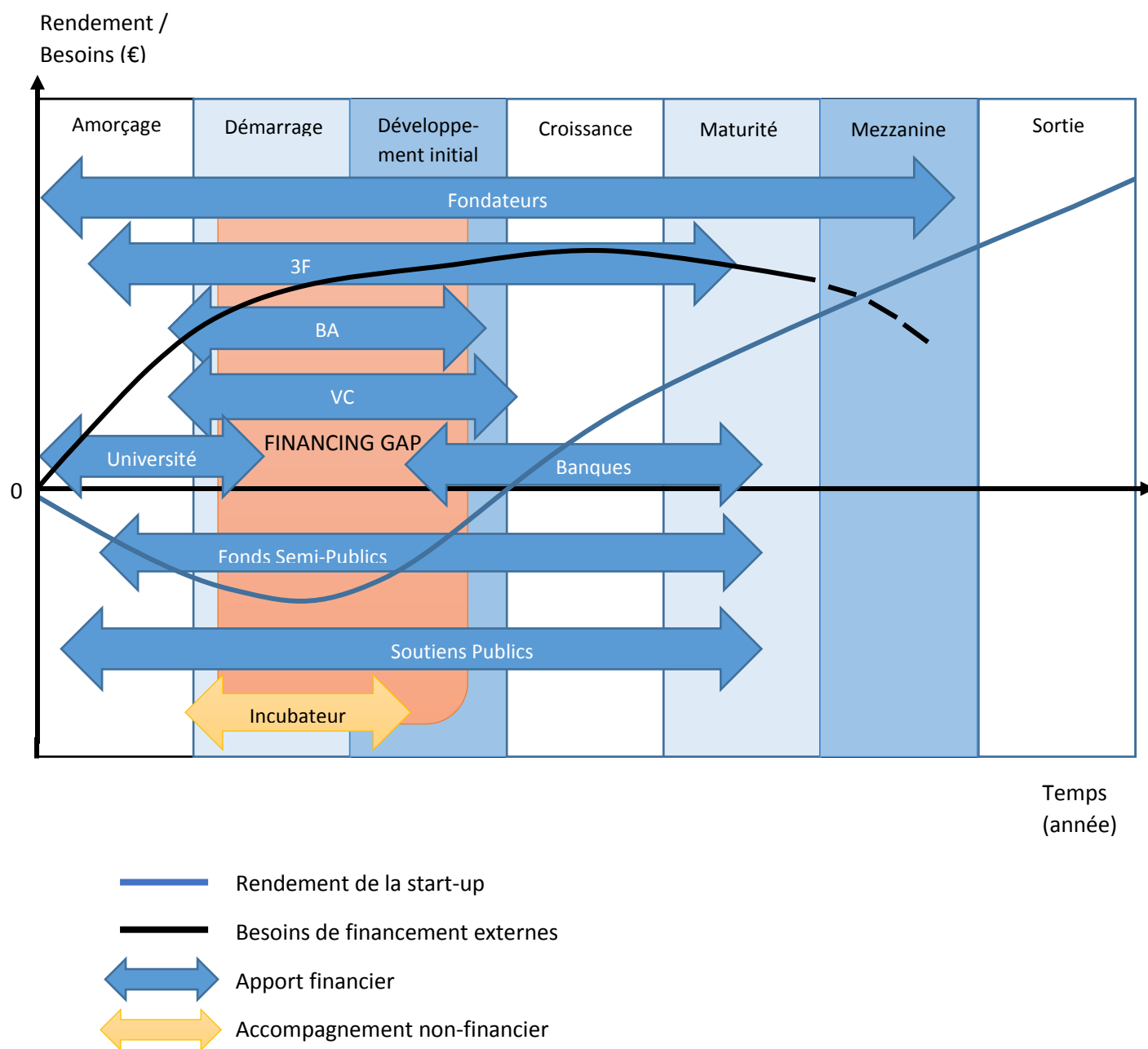
Le stade de développement initial des start-up a été marqué par l'intervention principale des Venture Capitalists. Les autorités publiques et les fonds d'investissement semi-public ont aussi participé au financement d'une grande partie des entreprises. Notons tout de même que la moitié des start-up interrogées ayant atteint ce stade a utilisé les fonds apportés par les fondateurs pour financer une partie de ses projets.

Durant l'étape de croissance des start-up, les institutions financières ont été les principaux financeurs externes. Les fonds apportés par les fondateurs sont encore une fois grandement utilisés.

Les stades de maturité et de préparation à la sortie des investisseurs (mezzanine) n'ont vu aucun investisseur externe se démarquer. En effet, la plupart des start-up n'ont pas nécessité de sources de financement extérieures. Il faut malgré tout constater que les fondateurs sont une nouvelle fois intervenus lors de ces deux stades.

Pour ce qui est du remboursement des investisseurs initiaux, la "fusion ou acquisition" par une autre entreprise est la stratégie de sortie des investisseurs la plus appliquée par les start-up interrogées.

**Schéma d'une stratégie de financement d'une start-up biotechnologique
en fonction des stades de maturité et des sources de financement
observé à travers les résultats de l'enquête**



8. Conclusion, limites de l'étude et pistes de réflexions

Dans la dernière partie de ce mémoire, des conclusions sont tirées et une réponse à la question de recherche est apportée. Des limites de l'étude sont ensuite présentées. Enfin, des pistes de réflexion futures sont introduites.

1. Conclusion du mémoire

L'ambition de ce mémoire est de déterminer la stratégie de financement optimale à appliquer par les start-up biotechnologiques en Belgique en fonction des stades de maturité des entreprises et des sources de financement. L'analyse a été conduite en fonction de la littérature et de cas réels de stratégies de financement appliquées par des start-up biotechnologiques belges.

Nous avons d'abord remarqué les caractéristiques spécifiques des start-up biotechnologiques qui les distinguent des PME classiques et influencent leur accès aux modes de financement traditionnels. Chaque stade de maturité du cycle de vie d'une start-up biotechnologique présente des activités clés ainsi que des besoins de financement appropriés et une durée particulière. Ces stades correspondent à des phases de financement distinctes et l'intervention de sources de financement externes est indispensable. Ces sources ont par contre elles aussi leurs particularités et exigences. Une stratégie de financement optimale pour une start-up biotechnologique en Belgique demande donc une combinaison de ces différentes sources de financement. Nous avons également pu nous apercevoir de la quantité et la diversité des sources de financement dans le paysage belge.

Nous constatons que la littérature et les résultats de l'analyse convergent en de nombreux points.

En effet, cette étude nous apprend que les fondateurs et les investisseurs informels de type Family, Friends and Fools sont très importants pour financer le lancement et le développement d'une start-up biotechnologique. En Belgique, ils apportent des fonds à l'entreprise du stade d'amorçage jusqu'au stade de la maturité de celle-ci. Ils sont donc présents à presque chaque étape de la chaîne de financement. Ils restent certainement convaincus par les start-up dans lesquelles ils investissent car ils sont rassurés par les

financements publics et semi-publics intervenus parallèlement et n'hésitent donc pas à poursuivre leur soutien financier. Une mesure telle que le Tax Shelter PME, en dépit de sa limite à 250.000 € par start-up, est assurément de nature à renforcer cette implication des investisseurs informels, même si son impact effectif ne pourra être démontré qu'après quelques années de mise œuvre.

Ensuite, il est manifeste que l'intervention financière des pouvoirs publics est nécessaire dans le cycle de vie des start-up biotechnologiques, particulièrement pour combler le « financing gap » observé au début la chaîne de financement. Les soutiens publics et fonds d'investissement semi-publics se sont révélés cruciaux dans le financement des start-up interrogées. Ils ont participé aux 5 premiers stades de maturité de ces entreprises et ont pu apporter les fonds nécessaires aux entreprises pour terminer leur R&D, lancer leurs produits sur le marché et se développer. Ils ont aussi pu donner de la crédibilité aux start-up face aux investisseurs privés.

Des financements plus importants apportés par les fonds de capital à risque ou les institutions financières doivent aussi intervenir pour mener la start-up jusqu'à sa maturité.

Enfin, les start-up belges ont montré leur capacité à financer de nombreuses activités des stades de maturité par leurs propres moyens.

Néanmoins, l'étude a aussi montré certaines divergences entre la littérature et les stratégies réellement mises en œuvre par les start-up biotechnologiques belges interrogées.

Dans les faits, comme détaillé juste avant, les investisseurs informels sont utilisés jusqu'à des stades de maturité avancés par les start-up.

Les Venture Capitalists sont peu intervenus dans la chaîne de financement des start-up observées, mais ils l'ont fait bien plus tôt que préconisé par la littérature, dès l'amorçage ou le démarrage pour certaines entreprises.

Les institutions financières sont également entrées en scène à des stades de financement antérieurs à ceux auxquels elles interviennent théoriquement. Bien que les entreprises en croissance aient proportionnellement davantage eu recours au financement par les banques, notre enquête révèle que plusieurs start-up ont pu être financées par prêts bancaires dès le démarrage.

Ces sources ont donc pu participer à combler le « financing gap » présenté précédemment.

2. Limites de l'étude

Nous devons constater certaines limites à l'étude menée. Tout d'abord, les managers des start-up biotechnologiques souhaitant conserver une certaine confidentialité, les montants investis par les sources de financement dans les start-up interrogées n'ont pas été révélés. Des enseignements plus fins auraient pu être retirés de ces informations.

Ensuite, l'échantillon analysé est de petite taille et pourrait ne pas être assez représentatif des start-up du secteur des biotechnologies en Belgique.

Enfin, l'étude a été conduite pour tous les domaines d'application des start-up biotechnologiques belges. Or, nous avons montré que ceux-ci sont très divers et présentent des caractéristiques et besoins différents. Le financement d'une start-up biotechnologique varie donc en fonction du domaine d'application de celle-ci et la stratégie optimale proposée pour le secteur pourrait ne pas être efficiente pour certains domaines.

3. Pistes de réflexion futures

Ce mémoire mène à de nouvelles pistes de réflexion. Pour commencer, il serait en effet intéressant de déterminer l'impact du Tax Shelter PME sur l'investissement des particuliers dans les start-up biotechnologiques en Belgique dans quelques années, notamment sur le renforcement des investisseurs de type Family, Friends and Fools.

Les résultats de l'implication des autorités publiques dans le financement des start-up biotechnologiques, via les subventions publiques ou les fonds d'investissement semi-publics notamment, seront à également à évaluer sur le plan de leur impact en création d'emploi et en croissance économique.

Pour finir, ces dernières années, le paysage belge s'est aperçu de l'émergence de nouvelles sources de financement, telles que le crowdfunding, ou d'infrastructures d'accompagnement pour les start-up, telles que les incubateurs. Il serait intéressant d'examiner si elles pourront s'insérer dans la chaîne de financement des start-up biotechnologiques, stimuler leur création et renforcer leurs capacités de développement.

Le secteur des biotechnologies répond à des besoins fondamentaux de l'humanité et présente des perspectives de croissance importantes à l'échelle mondiale, certainement pour plusieurs décennies. Il est essentiel pour l'économie et la recherche appliquée belges que nos start-up biotechnologiques puissent participer de manière efficiente à ces développements. Des stratégies et des outils de financement efficaces sont à cet égard des ingrédients indispensables.

Bibliographie

- 1819.brussels. (2016). *Financement par des fonds de capital-risque publics*. En ligne <http://www.1819.be/fr/financement-de-lentreprise/capital-risque/financement-par-des-fonds-de-capital-risque-publics>, consulté le 20/07/2017.
- Abbeloos, E., Collet, C., Dauw, C. & Pepper, S. (2010). *Vade-Mecum du financement des PME*. Bruxelles : Larcier.
- AFMPS. (2017). *Que savoir sur les essais cliniques ?*. En ligne https://www.afmps.be/fr/public_information/essais_cliniques, consulté le 04/07/2017.
- Agarwal, R., Echambadi, R., Franco, A. M., & Sarkar, M. B. (2004). Knowledge transfer through inheritance: Spin-out generation, development, and survival. *Academy of Management journal*, 47(4), 501-522.
- Agrawal, A., Catalini, C., & Goldfarb, A. (2011). *The geography of Crowdfunding*. (No. w16820). National bureau of economic research. En ligne <http://www.nber.org/papers/w16820.pdf>, consulté le 14/07/2017.
- Agrawal, A., Catalini, C., & Goldfarb, A. (2014). Some simple economics of crowdfunding. *Innovation Policy and the Economy*, 14(1), 63-97. En ligne <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdfplus/10.1086/674021>, consulté le 14/07/2017.
- Albert, P., Bernasconi, M., & Gaynor, L. (2002). *Les incubateurs: émergence d'une nouvelle industrie*. Ministère de l'économie et des finances et de l'industrie. En ligne <https://archives.entreprises.gouv.fr/2012/www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/pdf/incubateurs.pdf>, consulté le 18/07/2017.
- Angel Resource Institute. (2014). *HALO Report 2013*. En ligne <https://angelresourceinstitute.org/reports/halo-report-full-version-ye-2013.pdf>, consulté le 12/07/2017.
- Bagard, A. (2013). *Le financement de PME innovantes dans une économie mondialisée ou Comment financer notre avenir*. En ligne <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00933561/document>, consulté le 04/07/2017.
- Banque Européenne d'Investissement. (2017). *La banque de l'UE*. En ligne <http://www.eib.org/about/index.htm>, consulté le 20/07/2017.
- Belgian Venture Capital & Private Equity Association. (2017a). *Private Equity*. En ligne <http://www.bva.be/about/private-equity/>, consulté le 12/07/2017.
- Belgian Venture Capital & Private Equity Association. (2017b). *Venture Capital*. En ligne <http://www.bva.be/about/venture-capital/>, consulté le 12/07/2017.

Belgian Venture Capital & Private Equity Association. (2017c). *Guide du Venture Capital en Belgique*. En ligne <http://www.bva.be/wp-content/uploads/2014/12/Venture-Capital-Belgium-FR.pdf>, consulté le 13/07/2017.

Belspo. (2017a). *The Interuniversity Attraction Poles (PAI) Programme - Introduction*. En ligne http://www.belspo.be/belspo/iap/intro_en.stm, consulté le 14/07/2017.

Belspo. (2017b). *The Interuniversity Attraction Poles (PAI) Programme - History*. En ligne http://www.belspo.be/belspo/iap/history_en.stm, consulté le 14/07/2017.

Bio-Incubator Leuven. (2017). *Mission and Vision*. En ligne <https://bio-incubator.be/>, consulté le 18/07/2017.

BioWin. (2011). *Accueil*. En ligne <http://www.biowin.org/biowin/fr/5408-accueil.html>, consulté le 18/07/2017.

BoleroCrowdfunding. (2016). *Le crowdfunding financier en Belgique : Une croissance rapide dans un terreau fertile*. En ligne https://www.kbc.com/fr/system/files/doc/newsroom/other/BoleroCrowdfunding_Whitepaper_20160203_FR_LR.PDF, consulté le 14/07/2017.

Bries, F. & Albert, S. (2011). *Belgian Biotechnology*. Rapport pour l'Agence pour le Commerce Extérieur. En ligne, http://www.abh-ace.be/sites/default/files/downloads/BIOTECH_WEB.pdf, consulté le 04/06/2017.

Brussels Life Sciences Incubator. (2012). *BLSI – Accueil*. En ligne <http://www.blsincubator.com/fr/>, consulté le 18/07/2017.

Cadet, B. & Chasseigne, G. (2012). *Risque, stress et décision*. Editions Publibook, pp.226, 2012. DOI : 9782748397833.

Chambre de Commerce et d'Industrie de France. (2017). *L'application de la règle de minimis*. En ligne <https://les-aides.fr/zoom/bZ5g/l-application-de-la-regle-de-minimis.html>, consulté le 07/08/2017.

Charreaux G. (2002). Variation sur le thème : Á la recherche de nouvelles fondations pour la finance et la gouvernance d'entreprise. *Finance Contrôle Stratégie*, vol. 5, n° 3, septembre, p. 5-68

Commission Européenne. (2003). *Recommandation de la Commission du 6 mai 2003 concernant la définition des micros, petites et moyennes entreprises (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [notifiée sous le numéro C (2003) 1422]*. OJ L 124, 20.5.2003, p. 36–41. En ligne <http://data.europa.eu/eli/reco/2003/361/oj>, consulté le 10/04/2017.

Commission Européenne. (2006). Règlement (CE) n° 1998/2006 de la Commission, du 15 décembre 2006, concernant l'application des articles 87 et 88 du traité aux aides de minimis.

En ligne <http://eur-lex.europa.eu/legal->

[content/FR/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:l26121&from=FR](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:l26121&from=FR), consulté le 07/08/2017.

Commission Européenne. (2016). *State Aid Control*. En ligne

http://ec.europa.eu/competition/state_aid/overview/index_en.html, consulté le 20/04/2017.

Commission Européenne. (2017a). *Biotechnology*. En ligne

http://ec.europa.eu/growth/sectors/biotechnology_fr, consulté le 31/05/2017.

Commission Européenne. (2017b). *Biotechnologie bleue*. En ligne

https://ec.europa.eu/maritimeaffairs/policy/biotechnology_fr, consulté le 31/05/2017.

Commission Européenne. (2017c). Key Enabling technologies. En ligne

https://ec.europa.eu/growth/industry/key-enabling-technologies_fr, consulté le 04/06/2017.

Cooke, P. (2002). Biotechnology clusters as regional, sectoral innovation systems. *International Regional Science Review*, 25(1), 8-37. En ligne

https://www.researchgate.net/publication/200465421_Biotechnology_Clusters_as_Regional_Sectoral_Innovation_Systems, consulté le 18/07/2017.

Debergh, P. Bilsen, V. & Van de Velde, E. (2016). *Jobs and growth generated by industrial biotechnology in Europe - Summary*. En ligne

<http://www.europabio.org/sites/default/files/SUMMARY%20-%20IB%20Jobs%20and%20Growth%20study.pdf>, consulté le 04/06/2017.

Desbrières, P. (2001). Le capital-investissement. *Banque & Marchés*, 51, 40-45. En ligne

https://www.researchgate.net/profile/Philippe_Desbrieres/publication/4799305_Le_capital-investissement/links/563220a708ae506cea698d5a.pdf, consulté le 01/07/2017.

DeVol, R., Bedroussian, A., Babayan, A., Frye, M., Murphy, D., Philipson, T. J., Wallace, L., Wong, P. & Yeo, B. (2006). *Mind to market: A global analysis of university biotechnology transfer and commercialization* (p. 55). Santa Monica, CA: Milken Institute. En ligne

http://www.michiganlifescience.com/econ_dev_reports/Milken_Mind_to_Market_2006.pdf, consulté le 14/07/2017.

Diamane, M. & Koubaa, S. (2014, novembre). *Financement des entreprises innovantes au Maroc : Etat des lieux*. Communication présentée à Conférence Internationale des Dirigeants des institutions d'Enseignement et de recherche de Gestion d'Expression Française, Kénitra.

En ligne http://www.cidegef.refer.org/prochaines/kenitra/communications/DIAMANE%20&%20KOU_BAA_ESCAE_Maroc.pdf, consulté le 04/06/2017.

Ekeland, M., Landier, A. & Tirole, J. (2016). Renforcer le capital-risque français. *Notes du conseil d'analyse économique*, 33,(6), 1-12. doi:10.3917/ncae.033.0001.

Engel, D., & Heger, D. (2006). Differences in public and private venture capital companies' activities: microeconomic evidence for Germany. *Unpublished working paper. RWI: Essen*. En ligne ftp://ftp.zew.de/pub/zew-docs/veranstaltungen/inno_patenting_conf/EngelHeger.pdf, consulté le 17/07/2017.

EuropaBio. (s.d.). *Agricultural biotech - What is it ?*. En ligne <http://www.europabio.org/agricultural-biotech/what-is-it>, consulté le 31/05/2017.

EuropaBio. (s.d.). *Healthcare biotech - What is it ?*. En ligne <http://www.europabio.org/healthcare-biotech/what-is-it>, consulté le 31/05/2017.

EuropaBio. (s.d.). *Industrial biotech - What is it ?*. En ligne <http://www.europabio.org/industrial-biotech/what-is-it>, consulté le 31/05/2017.

EuropaBio. (s.d.). *What is biotechnology ?*. En ligne <http://www.europabio.org/biotech-benefits/what-is-biotechnology>, consulté le 31/05/2017.

EuropaBio. (s.d.). *White Biotechnology: Gateway to a More Sustainable Future*. En ligne http://www.europabio.org/sites/default/files/white_biotechnology-gateway_to_a_more_sustainable_future.pdf, consulté le 31/05/2017.

European Business Angels Network. (2014). *Statistics Compendium*. En ligne <http://www.eban.org/wp-content/uploads/2014/09/13.-Statistics-Compendium-2014.pdf>, consulté le 12/07/2017.

European Patent Office. (2017). Patent Tour Information. En ligne <http://app2.epo.org/wbt/pi-tour/>, consulté le 05/07/2017.

Evans, H., Buckland, G., & Lefer, D. (2009). *They made America: From the steam engine to the search engine: Two centuries of innovators*. First E-Book Edition, Hachette UK, p.12
En ligne [https://books.google.be/books?id=QYY4AQAAQBAJ&lpg=PT10&ots=NzCZ4RbEvH&dq=Evans%2C%20H.%2C%20Buckland%2C%20G.%20and%20Lefer%2C%20D.%20\(2004\)%2C%20They%20Made%20America%3A%20From%20the%20Steam%20Engine%20to%20the%20Search%20Engine%3A%20Two%20Centuries%20of%20Innovators&lr&hl=fr&pg=PT12#v=onepage&q=inventiveness%20put%20to%20use&f=false](https://books.google.be/books?id=QYY4AQAAQBAJ&lpg=PT10&ots=NzCZ4RbEvH&dq=Evans%2C%20H.%2C%20Buckland%2C%20G.%20and%20Lefer%2C%20D.%20(2004)%2C%20They%20Made%20America%3A%20From%20the%20Steam%20Engine%20to%20the%20Search%20Engine%3A%20Two%20Centuries%20of%20Innovators&lr&hl=fr&pg=PT12#v=onepage&q=inventiveness%20put%20to%20use&f=false), consulté le 20/04/2017.

EY. (2014). *Beyond borders: Biotechnology Industry Report 2014*. EY. En ligne [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-beyond-borders-unlocking-value/\\$FILE/EY-beyond-borders-unlocking-value.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-beyond-borders-unlocking-value/$FILE/EY-beyond-borders-unlocking-value.pdf), consulté le 31/05/2017.

EY. (2015). *Beyond borders: Biotechnology Industry Report 2015*. EY. En ligne [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-beyond-borders-2015/\\$FILE/EY-beyond-borders-2015.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-beyond-borders-2015/$FILE/EY-beyond-borders-2015.pdf), consulté le 31/05/2017.

EY. (2016). Beyond borders: Biotechnology Industry Report 2016. EY. En ligne [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-beyond-borders-2016/\\$FILE/EY-beyond-borders-2016.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-beyond-borders-2016/$FILE/EY-beyond-borders-2016.pdf), consulté le 31/05/2017.

EY. (2017). Beyond borders/ Biotechnology Industry Report 2017. EY. En ligne [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-biotechnology-report-2017-beyond-borders-staying-the-course/\\$FILE/ey-biotechnology-report-2017-beyond-borders-staying-the-course.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-biotechnology-report-2017-beyond-borders-staying-the-course/$FILE/ey-biotechnology-report-2017-beyond-borders-staying-the-course.pdf), consulté le 01/07/2017.

Fagart, M. C., & Chopin, B. K. (2003). *Aléa moral et sélection adverse sur le marché de l'assurance*. INSEE.

Fédération Royale du Notariat Belge. (2017a). *Crowdfunding*. En ligne <https://www.notaire.be/societes/crowdfunding>, consulté le 12/07/2017.

Fédération Royale du Notariat Belge. (2017b). *Les apports en nature*. En ligne <https://www.notaire.be/societes/constitution-de-la-societe/apports-en-nature>, consulté le 17/07/2017.

Fédération Royale du Notariat Belge. (2017c). *Les fondateurs*. En ligne <https://www.notaire.be/societes/constitution-de-la-societe/les-fondateurs>, consulté le 11/07/2017.

Festel, G. (2011). Founding angels as early stage investment model to foster biotechnology start-ups. *Journal of Commercial Biotechnology*, 17(2), 165-171. En ligne <https://link.springer.com/article/10.1057/jcb.2011.2>, consulté le 13/07/2017.

Flanders State of the Art. (s.d.). Sciences de la vie - Faits et chiffres. En ligne <http://www.investinlanders.be/FR/sector/Sciences-de-la-vie/chapter/Faits-and-chiffres>, consulté le 24/07/2015.

FlandersBio. (s.d.). *Home*. En ligne <http://www.flandersbio.be/en/home/>, consulté le 18/07/2017.

Founding Angels. (2015). *Founding Angels*. En ligne <http://www.founding-angels.com/>, consulté le 13/07/2017.

Gailly, B. (2011). *Developing innovative organizations: A roadmap to boost your innovation potential*. Angleterre: Palgrave Macmillan.

Gailly, B. (2015). *Innovation Management – Developing Innovative Ventures*, LSMS2040-2042. Syllabus, Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve.

Gonzalez, E. (s.d.). Business Model (Modèle d'affaires) - Explications, importance et premiers pas - 1^{ère} partie. En ligne https://www.monde-economique.ch/fr/posts/view/business-model-modele-d-affaire-explications-importance-et-premiers-pas-1ere-partie#_ftnref, consulté le 07/08/2017.

Guilhon, B. Montchaud, S. (2003). Le capital à risque et les jeunes entreprises innovantes : problématique et enjeux *Revue internationale P.M.E.*, 16(3-4), 53–73.

DOI : 10.7202/1008445ar

Hege, U. (2001). L'évaluation et le financement des start-up Internet. *Revue économique*, 52(7), 291-312. DOI : 10.3917/reco.527.0291

Hofstrand, D. (2013). *Financing stages for start-up businesses*. En ligne <https://www.extension.iastate.edu/agdm/wholefarm/pdf/c5-91.pdf>, consulté le 15/05/2017.

Ibbotson, R. G., & Ritter, J. R. (1995). Initial public offerings. *Handbooks in operations research and management science*, 9, 993-1016. En ligne <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092705070580074X>, consulté le 14/05/2017.

InnoviSCOP. (2016a). *Définitions : Start-up*. En ligne <http://www.innoviscop.com/definitions/startup>, consulté le 10/04/2017.

InnoviSCOP. (2016b). *Jeunes Entreprises Innovantes*. En ligne <http://www.innoviscop.com/JEI>, consulté le 20/04/2017.

Invest Europe. (2017). *2016 European Private Equity Activity*. En ligne <https://www.investeurope.eu/media/651727/invest-europe-2016-european-private-equity-activity-final.pdf>, consulté le 10/07/2017.

Khiari, S., Khelil, N., Zouaoui, M. & Smida, A. (2011). Représentations que se font les dirigeants de la performance de leur jeune entreprise technologique innovante (JETI). Approche exploratoire basée sur la cartographie cognitive. *Revue de l'Entrepreneuriat*, vol. 10,(3), 33-65. Doi: 10.3917/entre.103.0033.

Lantz, J. S., Sahut, J. M., & Teulon, F. (2014). *Capital risque industriel et innovation technologique* (No. 2014-233). En ligne https://www.ipag.fr/wp-content/uploads/recherche/WP/IPAG_WP_2014_233.pdf, consulté le 13/07/2017.

Larousse. (2017). *Dictionnaire de l'économie*. En ligne <http://www.larousse.fr/archives/economie/page/233#t1023>, consulté le 10/04/2017.

Larousse. (s.d.) *Aquaculture*. En ligne <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/aquaculture/4858?q=aquaculture#4832>, consulté le 07/08/2017.

Larousse. (s.d.) *Bioénergie*. En ligne <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bio%C3%A9nergie/9411?q=bio%C3%A9nergie#9315>, consulté le 07/08/2017.

Larousse. (s.d.) *Bio-informatique*. En ligne <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bio-informatique/10909892?q=bio-informatique#800958>, consulté le 07/08/2017.

Larousse. (s.d.) *Crédit-bail*. En ligne

http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cr%C3%A9dit-bail_cr%C3%A9dits-bails/20315, consulté le 07/08/2017.

Larousse. (s.d.) *Obligations*. En ligne

<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/obligation/55376?q=Obligations#54999>, consulté le 07/08/2017.

Larousse. (s.d.) *Biotechnologie*. En ligne

<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/biotechnologie/9475>, consulté le 28/04/2017.

Larousse. (s.d.) *Sciences de la vie*. En ligne

<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sciences/71468/locution?q=sciences+de+la+vie#773656>, consulté le 07/08/2017.

Légifrance. (2015). *Code Général des Impôts. Article 44 sexies-0 A*. En ligne

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031011840&cidTexte=LEGITEXT000006069577&dateTexte=20150808&oldAction=rechCodeArticle&fastReqId=1103237799&nbResultRech=1>, consulté le 08/07/2017.

LifeTech.Brussels. (2014). *About*. En ligne <http://lifetechbrussels.com/about/>, consulté le 18/07/2017.

Litan, R. E., & Robb, A. (2012). A market-based approach for crossing the valley of death: The benefits of a capital gains exemption for investments in startups. *SSRN Electronic Journal*. DOI: 10.2139/ssrn.2000836

Louvain Technology Transfer Office. (s.d.) *Les start-ups et spin-off de l'UCL*. En ligne

<http://www.ltto.com/fr/commercialisation/spin-off>, consulté le 14/07/2017.

Mangematin, V. (2003). *PME de biotechnologie : Plusieurs Business models en concurrence*.

P. Mustar et H. Penan. *Encyclopédie de l'innovation, Economica*, 13 p. En ligne, <https://halshs.archives-ouvertes.fr/hal-00422702/document>, consulté le 13/05/2017.

Mayer, C. (2002). Financing the New Economy: financial institutions and corporate governance. *Information Economics and Policy*, vol. 14, p. 311-326. En ligne

<https://pdfs.semanticscholar.org/0c3e/3076a1f573d5168e7a7b2018076805106294.pdf>, consulté le 12/07/2017.

Mernier, A. & Xhauflair, V. (2017). *Les fondations en Belgique – Rapport 2017*. En ligne

<http://labos.ulg.ac.be/philanthropie/wp-content/uploads/sites/3/2017/02/Fondations-en-Belgique.pdf>, consulté le 13/07/2017.

Moniteur belge. (2005). *Loi relative au pacte de solidarité entre les générations du 20/12/2005*. Article 109, §2. En ligne

<http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/loi/2005/12/23/2005021175/justel#Art.109>, consulté le 20/04/2017.

Moniteur Belge. (2010). *Arrêté royal fixant les critères essentiels du plan financier de la société privée à responsabilité limitée " Starter ", et modifiant l'arrêté royal du 30 janvier 2001 portant exécution du Code des sociétés et l'arrêté royal du 22 juin 2009 portant sur les modalités d'inscription des entreprises non-commerciales de droit privé dans la Banque-Carrefour des Entreprises*. En ligne

http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=2010052701, consulté le 12/07/2017.

Moniteur Belge. (2015a). *Code des Sociétés. Article 11*. En ligne

http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/loi_a1.pl?language=fr&cn=1999050769&caller=image_a1&tri=dd%20AS%20RANK&fromtab=loi&value=&la=F#Art.11, consulté le 10/04/2017.

Moniteur Belge. (2015b). *Code des Sociétés. Article 15*. En ligne

http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/loi_a1.pl?language=fr&cn=1999050769&caller=image_a1&tri=dd%20AS%20RANK&fromtab=loi&value=&la=F#Art.15, consulté le 10/04/2017.

Moniteur Belge. (2015c). *Code des Sociétés. Article 15/1*. En ligne

http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/loi_a1.pl?language=fr&cn=1999050769&caller=image_a1&tri=dd%20AS%20RANK&fromtab=loi&value=&la=F#Art.15, consulté le 10/04/2017.

MyMicroInvest. (s.d.). *Le crowdfunding, c'est quoi ?*. En ligne

<https://www.mymicroinvest.com/fr/about>, consulté le 13/07/2017.

Next Steps. (s.d.). *Home*. En ligne <http://next-steps.be/fr/>, consulté le 01/08/2017

OCDE. (2005a). *Définition statistique de la biotechnologie (mise à jour en 2005)*. En ligne

<http://www.oecd.org/fr/sti/biotech/definitionstatistiquedelabiotechnologiemiseajouren2005.htm>, consulté le 28/04/2017.

OCDE. (2005b). *Principes directeurs proposés pour le recueil et l'interprétation des données sur l'innovation technologique : Manuel d'Oslo* (3^e édition). OECD Publishing, Paris.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264292260-fr>

OCDE. (2008). *Actifs intellectuels et création de valeurs : Rapport de synthèse*. En ligne

<https://www.oecd.org/fr/sti/inno/40825836.pdf>, consulté le 21/04/2017.

OCDE. (2015). *New approaches to SME and entrepreneurship financing: Broadening the range of instruments*. En ligne

<https://www.oecd.org/cfe/smes/New-Approaches-SME-full-report.pdf>, consulté le 14/07/2017.

OCDE. (2015, juillet). *Percentage of biotechnology R&D expenditure performed by small R&D biotechnology firms*. En ligne, <http://www.oecd.org/sti/biotech/6-Biotech-RD-in-small-firms-2015.xls>, consulté le 03/06/2017.

- OCDE. (2016). *Entrepreneurship at a glance 2016*. En ligne DOI : http://dx.doi.org/10.1787/entrepreneur_aag-2016-en, consulté le 13/07/2017.
- OCDE. (2016a, octobre). *Number of firms active in biotechnology, 2014 or latest available year*. En ligne http://www.oecd.org/science/biotech/1_Number-of-firms-active-in-biotech.xls, consulté le 03/06/2017.
- OCDE. (2016b, octobre). *Percentage of small biotechnology firms, 2014 or latest available year*. En ligne http://www.oecd.org/science/biotech/2_Biotech-firms-with-less-than-50-employees.xls, consulté le 03/06/2017.
- OCDE. (2016c, octobre). *Biotechnology R&D expenditures in the business sector, 2014 or latest available year*. En ligne http://www.oecd.org/sti/biotech/3_Biotechnology-RD-expenditures.xls, consulté le 03/06/2017.
- OCDE. (2016d, octobre). *Percentage of dedicated biotechnology firms by application, latest available year*. En ligne http://www.oecd.org/science/biotech/9_Percent-of-biotech-firms-active-by-application-field.xls, consulté le 03/06/2017.
- OCDE. (2016e). *Percentage of biotechnology R&D by application, latest available year*. En ligne http://www.oecd.org/science/biotech/10_Biotech-RD-by-application-field.xls, consulté le 03/06/2017.
- OCDE. (2016f). *Revealed technological advantage in biotechnologies, 2000-03 and 2010-13*. En ligne http://www.oecd.org/science/biotech/12_Index-of-revealed-technological-advantage-in-Biotech.xls, consulté le 03/06/2017.
- OCDE. (2017). *Global Private Philanthropy for Development – Survey Report 2017*. En ligne http://www.oecd.org/dac/financing-sustainable-development/development-finance-data/Flyer_update_June_2017.pdf, consulté le 13/07/2017.
- Octopus Investment. (2015). *High Growth Small Business Report 2015*. En ligne <http://www.highgrowthsmallbusiness.co.uk/HGSB-report-2015.pdf>, consulté le 10/04/2017.
- Office Québécois de la langue française. (2013). *Ingénierie tissulaire*. En ligne http://www.oqlf.gouv.qc.ca/ressources/bibliotheque/dictionnaires/terminologie_nanotechnologie/ingenierie_tissulaire.html, consulté le 07/08/2017.
- Paschen, J. (2016). Choose wisely: Crowdfunding through the stages of the startup life cycle. *Business Horizons*, 60(2), 179-188.
- Paulus de Chatelêt, P. (s.d.). *Modifications du capital social*. En ligne http://www.droitbelge.be/fiches_detail.asp?idcat=32&id=542, consulté le 05/08/2017.
- Planès B., Bardos M., Avouyi-dovi S. & Sevestre P. (2002). *Financement des entreprises industrielles innovantes : contraintes financières et risque*. Bulletin de la Banque de France, n°98, p. 67-85

- PMV. (2017). *About PMV*. En ligne <http://www.pmv.eu/nl>, consulté le 20/07/2017.
- Politique Scientifique Fédérale. (2006). *La Belgique innovante : Mesures fiscales et primes d'innovation pour les entreprises*. En ligne http://www.interface.ulg.ac.be/docs/Innovation_mesuresfiscales.pdf, consulté le 20/04/2017.
- Pommet, S., & Sattin, J. F. (2016). *Le développement des start-up françaises: un problème de financement ?*. En ligne https://www.openscience.fr/IMG/pdf/iste_techinn_v1n1_5.pdf, consulté le 10/07/2017.
- Portail de la Wallonie. (2015). *Plan Marshall 4.0*. En ligne <http://www.wallonie.be/fr/plan-marshall>, consulté le 31/07/2017.
- Prohorovs, A., & Jonina, V. (2017). Whether the Hybrid and Public Venture Capital Funds are the First Investors of Young Innovative Companies?. En ligne https://www.researchgate.net/publication/316803373_Whether_the_Hybrid_and_Public_Venture_Capital_Funds_are_the_First_Investors_of_Young_Innovative_Companies?enrichId=rgreq-65c69e899915f44c98a998251ff7029c-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzMxNjgwMzMzMztBUzo0OTlyMjI4NzQ4Mjg4MjBAMTQ5NDM2NjQ4NjA5MA%3D%3D&el=1_x_2&esc=publicationCoverPdf, consulté le 20/07/2017.
- Qualtrics. (2017). *Home*. En ligne <https://www.qualtrics.com/fr/>, consulté le 08/08/2017.
- Sadi, N. E. (2015). Le financement des firmes de biotechnologie santé: un enjeu économique et financier central. *G. Lecointre, Le Grand Livre de l'économie PME, Gualino, 3*. En ligne <http://www.recherche-universitaire-pme.com/wp-content/uploads/2015/08/part5-chap5.pdf>, consulté le 14/07/2017.
- Savignac, F. (2006). *Le financement des entreprises innovantes* (Thèse pour le doctorat en sciences économiques). Université Paris I – Panthéon – Sorbonne, Paris. En ligne <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00140525/document>, consulté le 12/05/2017.
- Savignac, F. (2007). Quel mode de financement pour les jeunes entreprises innovantes : Financement interne, prêt bancaire, ou capital-risque ?. *Revue économique*, vol. 58,(4), 863-889. DOI : 10.3917/reco.584.0863. Consulté le 12/05/2017.
- Schwienbacher, A., & Larralde, B. (2010). Crowdfunding of small entrepreneurial ventures. *Handbook of entrepreneurial finance*. Oxford University Press. En ligne, consulté le 14/07/2017. DOI : <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.1699183>.
- Service Public Fédéral. (s.d.). Tax Shelter – Investir dans une entreprise qui débute. En ligne https://finances.belgium.be/fr/experts_partenaires/investisseurs/tax-shelter-%E2%80%93-investir-dans-une-entreprise-qui-d%C3%A9bute, consulté le 17/07/2017.

Shimasaki, C. (Ed). (2014). *Biotechnology entrepreneurship: starting, managing, and leading biotech companies*. (1ère édition). Academic Press. Waltham, MA : Elsevier.

Société Belge d'Investissement International. (2009). *Notre mission*. En ligne <http://www.bmi-sbi.be/fr/>, consulté le 20/07/2017.

Société Régionale d'Investissement Wallonne. (2017). *Home*. En ligne <http://www.sriw.be/fr/>, consulté le 20/07/2017.

Sopartec. (s.d.). Qu'est-ce qu'une entreprise spin-off ?. En ligne http://www.sopartec.com/fr/qu_est-ce-qu_une-entreprise-spin-off-/122/2#.WQwyERPylU, consulté le 12/04/2017.

SPF Economie. (2013). *Aides d'Etat*. En ligne http://economie.fgov.be/fr/entreprises/concurrence1/aides_d_etat/#.VysG6oSLS00, consulté le 11/04/2017.

SPF Economie. (2017a). *Demande internationale de brevet*. En ligne http://economie.fgov.be/fr/entreprises/propriete_intellectuelle/Brevets/Demande_internationale_brevet/#.WWNCfoTyjIU, consulté le 05/07/2017.

SPF Economie. (2017b). *Les coûts du brevet*. En ligne http://economie.fgov.be/fr/entreprises/propriete_intellectuelle/Brevets/couts_brevet/#.WwNCbYTyjIU, consulté le 05/07/2017.

SPF Economie. (2017c). *Durée de validité, renonciation, révocation, déchéance et annulation du brevet*. En ligne http://economie.fgov.be/fr/entreprises/propriete_intellectuelle/Brevets/Duree_validite_de_cheance_annulation_brevet/#.WXXMhNPYiu4, consulté le 05/07/2017.

Tambourin, P. (s.d.). Biotechnologies. *Encyclopædia Universalis*. En ligne, <http://www.universalis.fr/encyclopedie/biotechnologies/>, consulté le 31/05/2017.

Union Européenne. (2017). *Agence Européenne des Médicaments*. En ligne https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr, consulté le 04/07/2017.

van Beuzekom, B. & Arundel, A. (2009). *OECD Biotechnology Statistics 2009*. OCDE, Paris. En ligne <https://www.oecd.org/sti/inno/42833898.pdf>, consulté 31/05/2017.

Vasilescu, L. G. (2010). Financing gap for SMEs and the mezzanine capital. *Economic Research-Ekonomska Istraživanja*, 23(3), 57-67. DOI: 10.1080/1331677X.2010.11517423

WBC. (s.d.). *Mission et identité*. En ligne <http://www.wbc-incubator.be/fr>, consulté le 18/07/2017.

Whitehead, G. (2003). Early stage and seed financing for biotechnology start-ups: A UK perspective. *Journal of Commercial Biotechnology*, 9(3), 242-248. En ligne

<http://www.commercialbiotechnology.com/index.php/jcb/article/viewFile/33/33>, consulté le 13/07/2017.

Wilson, K. & Silva, F. (2013). Policies for Seed and Early Stage Finance: Findings from the 2012 OECD Financing Questionnaire. *OECD Science, Technology and Industry Policy Papers*, No. 9, OECD Publishing, Paris. DOI: <http://dx.doi.org/10.1787/5k3xqsf00j33-en>