

Voyage au cœur des gènes et des sciences du vivant

L'accompagnement d'entreprises de biotech : le modèle Genopole®

Isabelle Dion (MBA.94), Gabriel Mergui (H.69), Philippe Tramoy (M.01)

Six mille maladies génétiques sont recensées dans le monde. On sait aujourd'hui que leur étude permettra de mieux comprendre la plupart des **cent « grandes » pathologies communes** (maladies cardiovasculaires, rhumatismales, cancers, maladies du système nerveux central, etc.) et d'envisager des **solutions thérapeutiques innovantes** et plus performantes que celles déjà connues.

En outre, les nouvelles approches des sciences du vivant et du device s'inscrivent bien au-delà du seul domaine de la santé. **Tous les secteurs industriels** capitaliseront sur ces avancées qui se révéleront nécessaires à leur survie.

C'est pourquoi les Etats-Unis, l'Inde, la Chine et Singapour, pour ne citer qu'eux, ont investi et continuent à investir massivement dans les biotechnologies.

La création de **Genopole** en 1998 est une **réponse** à cette **révolution technologique** en marche et constitue un « **ajustement de l'effort français** » face aux actions des autres pays déjà fortement engagés, comme nous l'a confirmé son Directeur Général et fondateur **Pierre Tambourin**.



- Pierre Tambourin -

« La Cité du Gène et des Biotechs »

Le biocluster et GIP Genopole, qui fête en 2008 ses **dix années** d'existence, comprend 21 laboratoires, 2 centres nationaux, 64 entreprises (médicament, diagnostic, device, services) et représente 180 millions d'euros levés, 2000 emplois directs et 6000 emplois indirects, sur un parc immobilier de 80000 m². Vingt-trois produits se trouvent au stade pré-clinique ou en phase d'essais cliniques ; deux produits seront mis sur le marché européen dans le courant de l'année.

L'horizon 2012 verra la fin de la mise en oeuvre de deux centres scientifiques : le Centre de Recherche sur les Cellules Souches Humaines et l'Institut de Biologie Systémique et de Synthèse (le « futur de la bioproduction »). L'expansion industrielle comptera huit projets d'entreprises ou de services en bioproduction ainsi qu'une centaine d'entreprises innovantes regroupées dans le portefeuille Genopole. De nouvelles plateformes seront installées : Imagerie du petit animal et Services, Finances, Innovation. Un hôpital doté d'un centre de recherche clinique translationnelle, qui ouvrira ses portes en 2010, et une université de pointe en biologie compléteront l'offre globale de Genopole.

Nous avons été très heureux, ce 14 février 2008, de partir à la découverte de la « **Cité du Gène et des Biotechs** » et de rencontrer certains de ses acteurs.

Cellules souches et maladies monogéniques

Situé non loin du Centre National de Séquençage - le **Genoscope** - qui a été l'un des piliers du **projet génome humain**, **I-STEM** (Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques) est un centre de recherche et développement, créé en 2005, dédié à l'élaboration de traitements fondés sur le potentiel des **cellules souches** et applicables aux **maladies rares d'origine génétique**. L'histoire de l'Institut, comme nous l'a rappelé son fondateur et directeur **Marc Peschanski**, a commencé avec une ouverture législative apportée par la révision de la loi de bioéthique du 6 août 2004.



- L'équipe I-STEM avec Marc Peschanski (à droite) -

La recherche sur l'embryon est actuellement interdite en France, mais à titre dérogatoire et pour une durée de cinq ans, cette loi permet la réalisation de recherches à finalité thérapeutique dans des conditions extrêmement contrôlées. Le laboratoire I-STEM a bénéficié de la première autorisation, délivrée par l'Agence de Biomédecine, d'importation en France de lignées de **cellules souches embryonnaires humaines**. Marc Peschanski a fédéré des partenaires autour du projet préparé entre fin 2002 et 2005 : l'AFM (Association Française contre les Myopathies), l'INSERM, l'Université d'Evry et Genopole. L'idée repose sur un lancement de I-STEM type « biotech » avec un financement de deux ans assorti d'étapes clés précises (7,2 M€, budget 2005-2006). Très rapidement, au-delà de ses activités de recherche biologique fondamentale, I-STEM a mis en place une plateforme de développement technologique (bioréacteur pour le scale-up de production de cellules, génomique fonctionnelle) et un centre de ressources biologiques et de savoir-faire ouvert aux équipes extérieures.



Le laboratoire explore le potentiel d'application des cellules souches en caractérisant leurs propriétés biologiques, comme le **déchiffrage des mécanismes** qui sous-tendent leur **pluripotence** (propriétés des cellules souches de devenir différents types de cellules) et leur **différenciation** (processus aboutissant à la formation de cellules spécialisées). Que fait I-STEM avec ces cellules souches ? Deux types de développement ou de recherche sont en cours : les **thérapies cellulaires substitutives** (équivalent d'une greffe avec des cellules) et le **criblage de médicament** sur des **modèles pathologiques** (utilisation des cellules comme modèles de pathologies).

Sur le front de l'autisme et du diabète

Nous avons ensuite visité la société **IntegraGen** dont **Bernard Courtieu** et **Jörg Hager**, respectivement son président-directeur général et son directeur scientifique-fondateur, ont présenté les activités de découverte de marqueurs et de cibles thérapeutiques génétiquement validés pour le diagnostic et le traitement de maladies complexes (autisme et diabète de type II).

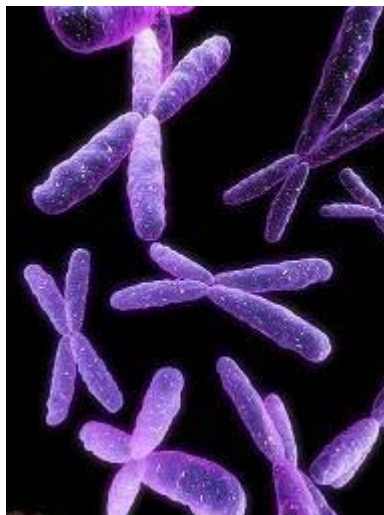


- Bernard Courtieu -



-Jörg Hager -

A partir de sa technologie d'analyse génomique et de collaboration, IntegraGen développe des **tests de diagnostic**. Les maladies complexes font intervenir des gènes multiples à l'inverse des maladies monogéniques ; IntegraGen a **pris des brevets sur une vingtaine de gènes** impliqués dans des maladies complexes et son objectif est d'être un acteur incontournable dans le diagnostic de l'**autisme** et de **maladies métaboliques**.



Le test d'IntegraGen, en cours de finalisation, est capable d'identifier dans des familles déjà concernées les enfants à plus fort risque d'apparition de l'autisme ; il permet donc de mieux anticiper d'éventuels signes d'affection et de favoriser la prise en charge précoce des enfants atteints.

IntegraGen propose aussi des services d'analyse de génome pour le compte de tiers et l'intérêt est triple : utiliser sa plateforme technologique, crédibiliser son savoir-faire et générer un cash-flow servant à couvrir une partie de ses dépenses de R&D.

Financé par le capital risque (CDC Innovation, AGF PE, Bioam, SGAM, DSM Venturing, Bay Tech et AFG), IntegraGen compte lancer son test de dépistage de la prédisposition à l'autisme **fin 2008** aux Etats-Unis.

Cette réussite est l'illustration d'un succès de Genopole, et tout particulièrement de Genopole Entreprises, dans le domaine de **l'accompagnement des jeunes sociétés de biotech**.

L'efficacité du modèle

Comment fonctionne le **modèle Genopole** dans ce cadre ? Comment les ressources « **financement** » et « **management** » y sont-elles introduites et déployées ? Quels en sont les **facteurs clés de succès** ?

C'est autour de ces trois thèmes, portés par les deux tables rondes qui ont suivi, qu'ont débattu nos six intervenants :

- **Véronique Dufey**, Directeur Exécutif, *Genopole Entreprises*
- **Eric Verkant**, Directeur Régional Adjoint, *Oséo Ile-de-France Est*
- **Marina Bunelle**, Responsable d'Investissements, *G1J Ile-de-France*
- **Jean-Yves Nothias**, Managing Director, *SG Asset Management Alternative Investments*
- **Salman Al Mahmood**, Vice President & Chief Scientific Officer, *Gene Signal*
- **Alain Huriez**, Chairman & Chief Executive Officer, *Tc Land Expression*.



- Eric Verkant, Gabriel Mergui H.69 (Genopole International), Véronique Dufey, Salman Al Mahmood, Marina Bunelle, Jean-Yves Nothias, Alain Huriez -

Genopole Entreprises, dont la vocation principale est le développement de la dimension industrielle du bioparc, soutient tout projet d'entreprise depuis la création jusqu'au succès caractérisé par l'IPO ou le dégageant d'un chiffre d'affaires conséquent.

« La biotech, un sport de riches » ?

Une succession de financements, positionnés selon une chronologie et un montage définis, offre une complémentarité qui semble « maîtrisable ».

Oséo intervient très tôt dans la vie des entreprises. Au-delà du concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes du Ministère de la Recherche, Eric Verkant nous a présenté l'avance remboursable, la subvention et le nouveau programme Innovation Stratégique Industrielle (**ISI**), ainsi que les mixages possibles. L'association d'aides apportées notamment par l'ANR, le Biocritt, etc. permet un cumul intéressant. Seule l'évolution actuelle du **Crédit d'Impôt Recherche** suscite quelques interrogations.

Le **pré-amorçage**, qui constitue le deuxième volet de ces financements, apparaît comme une première approche « corporate » fondamentale pour l'équipe de scientifiques, nous a précisé Véronique Dufey. G1J, fonds de pré-amorçage créé par Genopole en 1999 à Evry et devenu **G1J Ile-de-France**, s'intéresse aux projets à un stade précoce. La sortie du fonds par un rachat par le capital risque n'ayant pas trouvé de réalité dans les projets accompagnés, le modèle a été adapté. Son **évolution** passe aussi par un allongement de la durée de vie, une augmentation du montant des investissements et une recapitalisation sur 2007-2008 qui implique des liens nouveaux avec les incubateurs d'Ile-de-France et Medicen. Cependant, « c'est un métier toujours très **risqué** », a conclu Marina Bunelle.

Jean-Yves Nothias, qui nous a rappelé les objectifs et modes opératoires du **capital risque** - la 3^{ème} étape -, perçoit les biotechnologies comme un secteur parmi les plus risqués qui n'obtient pas encore aujourd'hui la faveur des investisseurs français. Deux **freins** selon lui s'opposent à la réussite des sociétés de biotech en France : **financiers** d'une part (« peu d'amorçage », manque de projets correctement validés, sorties difficiles) et **humains** d'autre part (« peu d'entrepreneurs expérimentés », « pas suffisamment de professionnels compétents capables de prendre un risque de carrière dans une PME », « manque de culture et d'éducation capitaliste, entrepreneuriale »).

La biotech, une passion ?

Comment est vécue l'arrivée du manager par l'équipe de scientifiques porteurs du projet ?

Salman Al Mahmood a évoqué un « **mariage de raison** » issu de la prise de conscience par les scientifiques de la nécessité à s'employer eux-mêmes dans leur champ de compétences afin de « rendre un maximum de service à leur société ». On comprend très vite à l'écouter que la magie a opéré et que l'**alchimie** s'est produite : le CEO de Gene Signal, qu'il nous a décrit comme un homme d'expérience et de réseau, est aujourd'hui actionnaire de la société au même titre que les fondateurs.

Comment le manager interagit-il avec les scientifiques fondateurs ?

Alain Huriez, manager et fondateur de Tc Land, nous a parlé de management, de leadership, d'anticipation, d'expérience, mais aussi du **respect** de chacun et de la prise en compte des **compétences** de tous.

Témoignage d'un scientifique fondateur, témoignage d'un manager, le dénominateur commun reste encore et toujours la **passion**. Quelle plus belle conclusion pouvait-on espérer un 14 février ?