

BIO LIFE.

Décrypter l'impact positif des sciences du vivant sur le monde d'aujourd'hui

entreprises

#2



INNOVATION SANTÉ
EN FRANCE
**COMMENT
S'Y RETROUVER ?**

NUMÉRO SPÉCIAL
100% AFSSI UNE FILIÈRE DE RECHERCHE
UNIQUE EN EUROPE

PUB

PUB

Par Hugues Contamin,
Président de l'AFSSI



L'ÉDITO

« La chaîne de développement d'un médicament est trop mal connue. »

Toutes les innovations en santé passent à un moment de leur développement par les expertises de nos entreprises.

C'est un fait : l'innovation thérapeutique passe par un long et coûteux processus de recherche et développement avant d'atteindre le marché. Elle requiert la mobilisation de très nombreux acteurs dotés de technologies et de savoir-faire de pointe. Si la genèse de nouveaux projets de recherche provient parfois d'organismes publics, la conduite des opérations de développement relève essentiellement d'acteurs privés, tels que les entreprises membres de l'AFSSI.

Notre organisation fête ses 10 ans en 2022. C'est le bon moment pour rappeler, au moment où la France lance un ambitieux plan « innovation santé 2030 », et au sortir d'une crise COVID où nous avons tous vu la nécessité de préserver une recherche santé forte sur le territoire, que l'AFSSI est le principal support de l'innovation santé en France.

Parce que la chaîne de développement des produits de santé est mal connue des publics non-initiés, nous avons imaginé ce magazine comme un survol clair des enjeux de l'innovation santé en France.

Depuis l'identification d'une molécule prometteuse, jusqu'à la mise en oeuvre des essais cliniques, aujourd'hui pas un projet de nouveau produit de santé n'échappe à l'expertise des membres de l'AFSSI. Ce sont nos sociétés qui créent les infrastructures technologiques de recherche sur le territoire, avec des emplois locaux, recrutant des profils de haut niveau issus de l'université. L'écosystème biotech ne saurait exister s'il n'avait à sa disposition en France un tissu de SSI fort et performant ; que nos sociétés sont bien plus que des prestataires, mais des partenaires, des transformateurs qui concrétisent les travaux des grands laboratoires pharmaceutiques et des start-up : le pilier de l'innovation santé en France.

Bonne lecture.

CREDITS

SOMMAIRE

Comme beaucoup d'industries, les laboratoires pharmaceutiques recourent à de la sous-traitance à tous les niveaux. Cette externalisation de la recherche, devenue un standard mondial, est pourtant peu connue du grand public ; elle a donné naissance à des entreprises spécialisées, les CRO.

Les entreprises adhérentes de l'AFSSI sont communément appelées CRO. Le Contract Research Organisation désigne l'ensemble des sociétés de services et d'innovation dans le domaine de la recherche et du développement en Sciences de la Vie pour l'industrie ou les organismes de recherche publics ou parapublics. En complément, CDMO ou Contract Development and Manufacturing Organisation, désigne l'ensemble des sociétés de services pour l'industrie fournissant des services complets de fabrication, de conditionnement des produits élargis au développement du produit (ex : développement analytique, stockage, étude de stabilité, contrôle physico-chimique et microbiologique, etc.).

La sous-traitance en R&D pharmaceutique a commencé dans les années 80, par le monitoring des études cliniques, avant de se déployer en amont et aval pour couvrir maintenant toutes les phases de la recherche. Les CRO ont clairement une place de premier plan dans l'univers pharmaceutique, en constituant de fait la « cheville ouvrière » de l'industrie pharmaceutique, cosmétique et nutraceutique, en appui des phases de recherche fondamentale jusqu'à la phase de commercialisation.

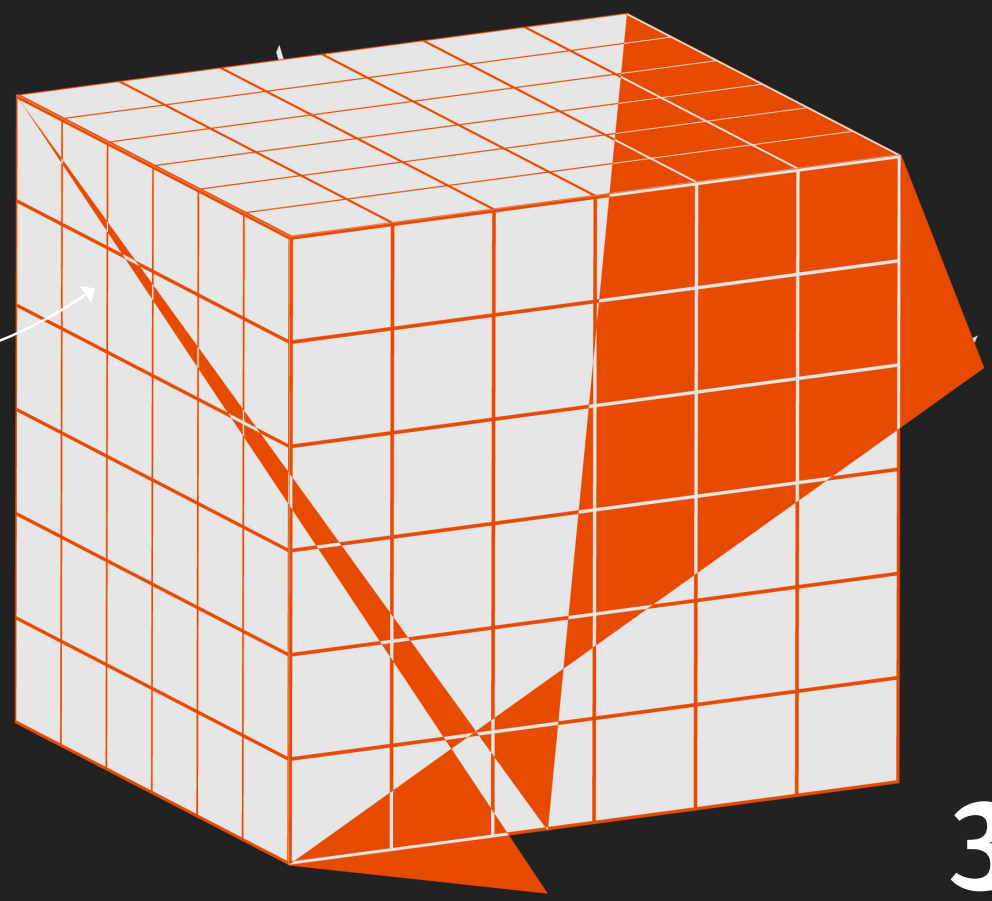
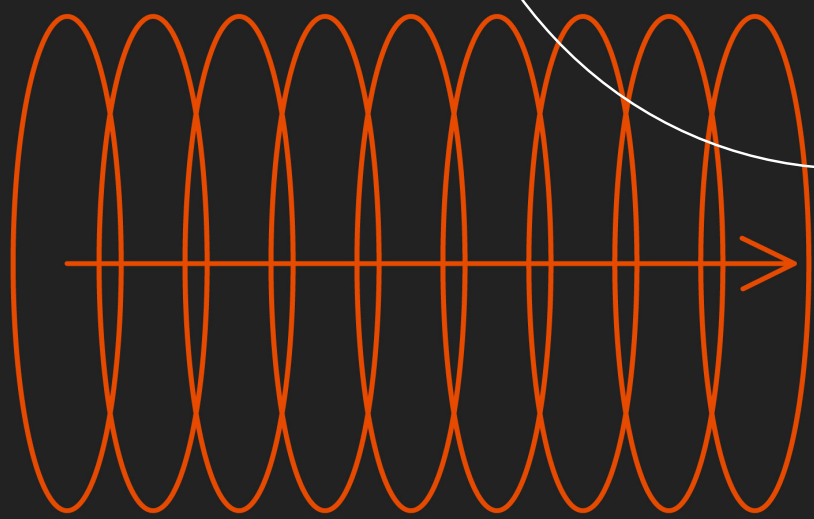
Les CRO et les CDMO : sous-traitants de l'industrie du vivant en France

une filière d'excellence française

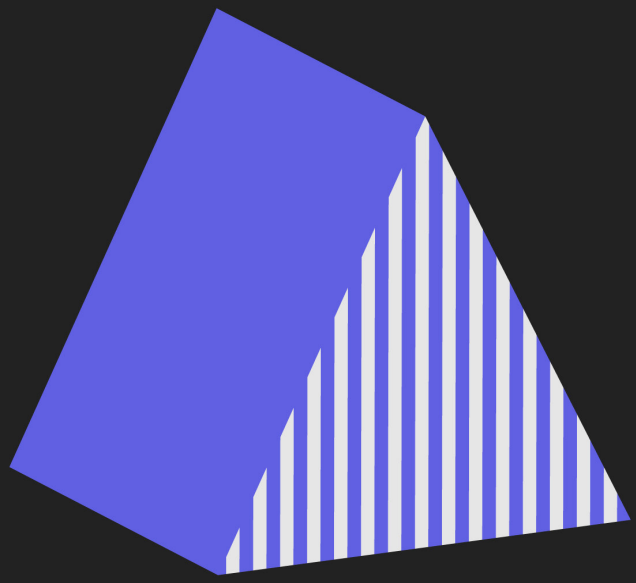
La création de l'AFSSI (Association Française des Sociétés de Service et d'Innovation) en 2012, fut la réponse formelle à la nouvelle structure de l'industrie pharma dans le monde : avec l'essor des biotechnologies, les phases précliniques et cliniques sont devenues tellement spécifiques et complexes qu'elles requièrent des ressources expertes dédiées. Les grands laboratoires comme les startups confient les étapes-clés de leurs travaux à des sociétés spécialisées... L'AFSSI représente cette filière stratégique qui contribue à l'enjeu de souveraineté dans le secteur de la santé.



10.000
employés



300
entreprises



« Toutes les innovations en santé passent à un moment ou un autre de leur développement par les expertises de sociétés de services et d'innovation »



Développer un médicament est un processus très long, étalé sur plusieurs années et très réglementé. Il comprend globalement une phase de drug discovery, au cours de laquelle des candidats sont identifiés, puis une phase de recherche préclinique, pendant laquelle les candidats médicaments sont soumis à une validation de proof of concept. Les études précliniques se font via des méthodes de criblage dans des tests in vitro sur cellules ou des études in vivo chez les animaux. Lors des études cliniques, les candidats médicaments sont testés sur l'homme. Si le candidat médicament est jugé sûr et efficace, il devra ensuite obtenir une autorisation de mise sur le marché. Les entreprises adhérentes de l'AFSSI interviennent dans la phase

10.000
molécules testées

**Plus de 10 ans sont
nécessaires pour
qu'une molécule
thérapeutique
devienne un « vrai
médicament »**

10
**candidats
médicament**

1
**seul
sur le marché**

Phase préclinique, clinique, obtention de l'autorisation de mise sur le marché... Plus de 10 ans sont nécessaires pour qu'une molécule d'intérêt thérapeutique devienne un « vrai médicament » (hors dispositifs médicaux). Un parcours long et très réglementé qui aura raison de nombreuses molécules candidates se révélant finalement mal tolérées ou insuffisamment efficaces. Si le médicament s'avère sûr et efficace, l'entreprise qui souhaite le commercialiser doit encore patienter un à trois ans pour obtenir une autorisation de mise sur le marché par les autorités sanitaires ainsi qu'un prix et un taux de remboursement si le médicament y est éligible. Alors seulement, le médicament gagnera les rayons des pharmacies. La pharmaco-épidémiologie qui inclut la pharmacovigilance prend alors le relais pour évaluer la sécurité du médicament et son bénéfice thérapeutique en situation « réelle ».

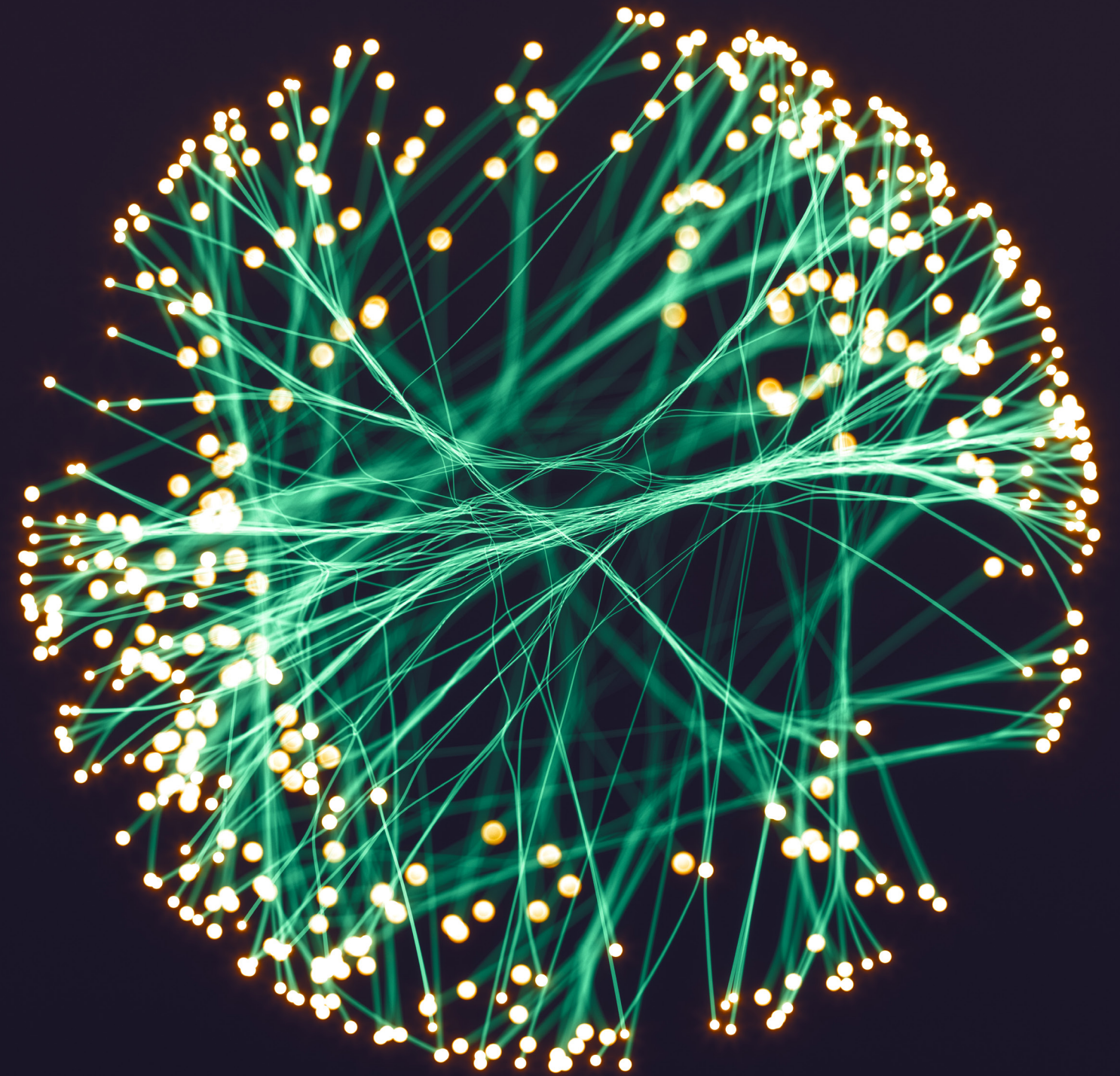
« La probabilité moyenne d'atteindre le marché pour un projet au stade préclinique est inférieure à 5 % pour la plupart des molécules. Ainsi, en moyenne, parmi 10 000 molécules ciblées, seules 100 sont testées et ne donnent ensuite naissance qu'à dix candidats médicaments dont un seulement atteindra finalement le marché »

(Conseil d'analyse économique - CAIRN INFO, janvier 2021 : Innovation pharmaceutique, comment combler le retard français ?)

L'exécution, longue phase clé dans la chaîne de développement du médicament

Une mauvaise exécution peut-elle tuer une bonne idée ? L'histoire de l'économie ne manque pas d'exemples. Dans le cas du développement du médicament, l'exécution représente de nombreuses étapes clés. Le rapport Health Tech 2021* (France Biotech, Bpifrance) a notamment mis en lumière une certaine faiblesse de l'exécution dans la chaîne de développement des médicaments par les jeunes biotechs. Dans les dernières années, plusieurs biotechs françaises ont fait face à des difficultés sur ces sujets d'exécution, malgré un potentiel clinique incontesté. « De façon traditionnelle, la question de l'expertise est abordée généralement au seul prisme de la compétence scientifique... Pourtant, une biotech doit à la fois être capables de développer un médicament, mais aussi de concevoir un essai clinique, de respecter les exigences de certification, de sécuriser un approvisionnement, de développer un business plan, de lever des fonds, de construire une plateforme de produits, de mettre en place des partenariats... »

Comme l'écrit Olivier Bogillot, président de Sanofi, dans le même rapport : « Une science disruptive est la fondation de toute entreprise. Mais toute la chaîne Chemistry, Manufacturing and Control, la propriété intellectuelle, et des dossiers réglementaires impeccables constituent aussi des actifs essentiels pour réussir. Ils sont de la plus haute importance pour les laboratoires pharmaceutiques, potentiels partenaires des startups »





COMMENT LES CRO SONT DEVENUS PILIERS DE L'INNOVATION SANTÉ

En 2018, la rentabilité de la R&D des 12 plus grands groupes pharmaceutiques mondiaux a atteint son taux le plus bas en 10 ans, passant ainsi de 10,1% à 1,9 %. L'industrie pharma a dû gérer le paradoxe de développer des produits pour des maladies de plus en plus complexes, tout en réduisant ses coûts de R&D. Pour faire face à un marché concurrentiel et améliorer sa rentabilité, l'industrie a en effet diminué ses coûts fixes et taillé dans ses ressources humaines. La stratégie retenue est ainsi devenue aujourd'hui la plus communément pratiquée autour du monde : l'externalisation de la recherche. En devenant une norme dans le processus de développement, cette stratégie a permis l'avènement d'un nouveau type de structure : les CRO, prestataires de service R&D.

Aujourd'hui les CRO constituent un maillon essentiel dans la chaîne de développement des produits de santé, œuvrant pour les grands laboratoires, mais aussi pour toutes les start-up, les jeunes biotechs, qui sont souvent des unités de recherche fondamentales sans aucune infrastructure.

Partenaire plus que prestataire

Cette notion de « prestataire de service » masque malheureusement la vraie place des CRO dans le paysage. Ils sont en fait les partenaires essentiels des jeunes biotechs. Le partenariat avec la CRO adaptée va contribuer à valoriser la biotech. La CRO présente en effet l'avantage de proposer une diversité de compétences que la biotech ne peut pas se permettre d'avoir en interne. La CRO va aussi pouvoir proposer une stratégie de développement d'un point de vue méthodologique et statistique qui lui permette d'optimiser et de sécuriser le devenir de son projet. Elle peut en particulier l'orienter pour le positionnement de son produit en termes d'aire thérapeutique, de choix et de nombre des indications à développer en priorité...

L'impact Covid

La crise Covid 19 a mis en lumière cette face cachée du marché, « cheville ouvrière » autoproclamée de l'industrie, suscitant soudain

un fort intérêt pour ces sociétés expertes et agiles, sur qui reposent bien souvent la capacité d'innovation des groupes pharmaceutiques leaders. La mobilisation inédite des industries de santé durant la crise Covid19, qui a permis l'adoption en un temps record de vaccins innovants et efficaces, a surtout révélé cette niche des CRO, qui n'a cessé de croître depuis les années 1990, capables de fournir à l'industrie pharmaceutique et aux institutions publiques un service d'essai clinique intégré, jusqu'à la gestion, l'analyse des données et la rédaction des rapports et des publications. Alors que le développement du vaccin AstraZeneca s'est essentiellement appuyé sur un réseau de laboratoires publics et sur l'Institut Jenner, Moderna et BioNTech ont largement eu recours aux CRO pour leurs essais cliniques. Hugues Contamin, président de l'AFSSI : « La pandémie de COVID n'a toutefois pas empêché les entreprises membres de l'AFSSI de poursuivre leurs activités pour ne pas mettre en danger les programmes de nos clients ; et nous avons contribué à l'effort mondial de recherche pour la mise au point des vaccins, avec des partenaires étrangers pour la plupart. Cette crise a aussi fait ressortir des axes d'amélioration en termes d'efficacité opérationnelle et structurelle. Pour tenter d'y répondre, l'Etat a lancé le plan Innovation Santé 2030 en 2021, mais nous restons vigilants et concernés par le déploiement de ce plan et son impact sur notre secteur d'activité. »

« Des plateformes technologiques, adossées aux centres académiques de recherche, reçoivent des aides de l’Etat qui leur donnent la possibilité de réaliser une partie des missions assurées par les membres de l’AFSSI. C’est une aberration économique. »

L’enjeu de souveraineté

Dans les media, les CRO deviennent transparents, derrière les biotechs qui attirent l’essentiel de la gloire liée à la « discovery ». Sur le terrain pourtant, notamment en France, plus de 300 CRO se sont déployés sur le territoire, avec des laboratoires, des infrastructures, recrutant des chercheurs, développant ainsi une filière d’excellence qui participe grandement à l’indépendance et à la souveraineté. En France, le plan « Innovation santé 2030 » ambitionne de remonter du quatrième rang à la place de leader européen en matière d’essais cliniques, en développant notamment les essais de phases 1 et 2. Thomas Borel, le directeur scientifique du LEEM, l’organisation professionnelle des entreprises du médicament en France, défend la nécessité d’accélérer la réalisation d’essais cliniques : « L’idée est de passer le plus vite possible de la phase 1 à la phase 2 chez les patients, ce qui leur permet d’accéder aux traitements pouvant potentiellement répondre à leur situation thérapeutique, notamment en cancérologie. »

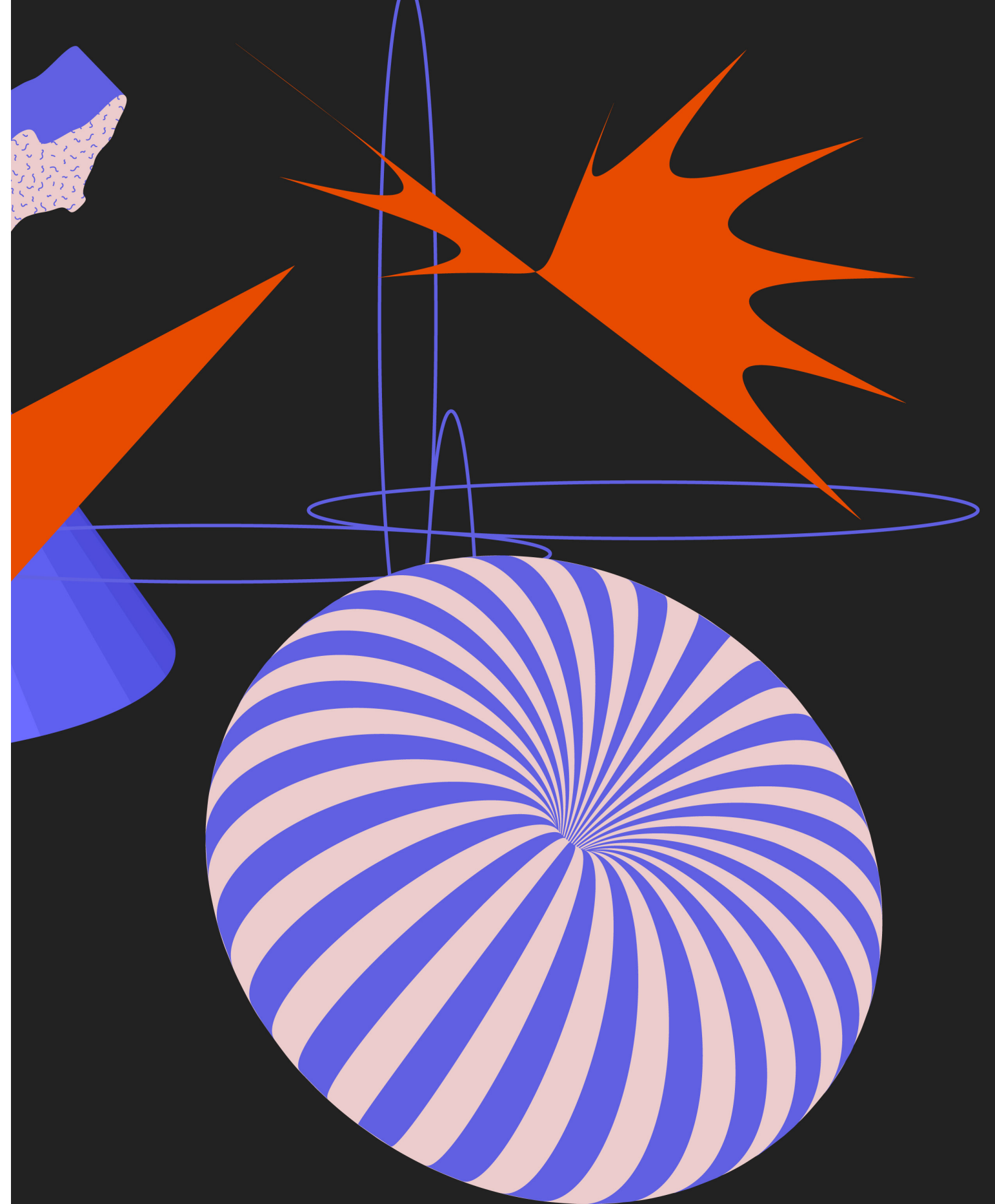
Les mesures de soutien pour le renforcement de la souveraineté nationale en termes de recherche et de production pharmaceutique (médicament conventionnel et médicaments de thérapie innovantes) déployées par le gouvernement soutiennent de facto le développement de la filière de sous-traitance. Dans le cadre du plan Innovation Santé 2030, 32% des financements annoncés concerneraient l’activité des acteurs de la sous-traitance.

Historiquement, le marché des CRO était très fragmenté, la consolidation globale de ce marché est encore à venir, car le modèle des CRO est basé sur le savoir-faire, mais aussi sur des outils propriétaires, des technologies ou modèles innovants. Rien qu’en France, près de 300 entreprises opèrent dans le secteur des “CRO”, fédéré par l’AFSSI ; certaines sont de tailles importantes, mais de nombreuses structures

françaises sont encore de taille modeste. La principale difficulté des CRO est d’acquérir une taille critique à double titre : atteindre une rentabilité satisfaisante, mais aussi pour que leurs offres (parfois très spécifiques) soient reconnues auprès des clients finaux, y compris à l’international. Une récente augmentation des fusions et acquisitions laisse entrevoir un début de consolidation.

Une filière à préserver

L’externalisation de la recherche auprès des CRO est donc devenue indispensable, les posant comme maillon essentiel dans la très complexe chaîne de valeur. Mais ils restent fragiles : les CRO sont sujets à la concurrence, tant au niveau national qu’international ; d’une part les CRO d’Europe de l’Est, d’Asie et d’Inde proposent des services à des prix très faibles ; d’autre part l’émergence de plateformes et plateaux techniques publics en France, offrant de la prestation de service, particulièrement en préclinique, pourrait les déstabiliser. Pour Hugues Contamin, président de l’AFSSI, « Nous constatons qu’il y a en France une forme de mise en concurrence entre des acteurs qui devraient être complémentaires. Des plateformes technologiques, adossées aux centres académiques de recherche reçoivent des aides de l’Etat qui leur donnent la possibilité de réaliser une partie des missions assurées par les membres de l’AFSSI. C’est une aberration économique (et notre association lutte pour que ces plateformes soient soumises aux mêmes règles comptables que celles qui nous encadrent) ; mais aussi une erreur de fléchage. Le développement et la commercialisation ne sont pas leurs métiers, et ces plateformes devraient se concentrer sur ce qu’elles savent faire : la production de connaissances. En fait, nous souhaitons que chacun assume sa juste place dans l’écosystème et y reste, car nous sommes tous complémentaires. »





GUIDE POUR UNE BONNE POLITIQUE PUBLIQUE



Entretien avec Joël Vacus

Joel Vacus, vous êtes un ancien président de l'AFSSI, vice-président actuel. Vous dirigez l'entreprise DRUGABILIS, qui est assez typique de ce que font les sociétés de l'AFSSI. Quel est le métier de cette entreprise ?

Nous accompagnons nos clients biotech, pharma et les équipes de recherche académique dans la conduite de leur projet précoce, avec l'objectif d'accélérer la sélection des nouvelles molécules qui présenteront les propriétés intrinsèques les plus adaptées aux contraintes et aux exigences du processus industriel. Nous sommes spécialisés dans l'évaluation précoce de la développabilité pharmaceutique. Très concrètement, ce que fait DRUGABILIS, c'est caractériser les profils physico-chimiques des composés de recherche et des actifs, concevoir des formulations précoces qui sécurisent la conduite des études animales, et conduire des études pour permettre le choix de la forme cristalline du principe actif qu'on va engager en développement.

C'est donc à la fois en aval et en amont.

Très en amont. En discovery, en recherche, ces problématiques du développement industriel ne sont pas du tout connues. Et bien souvent on voit arriver des composés qui seraient, dit-on, des candidats-médicament, qui sont complètement irréalistes par rapport à un développement industriel réel, qui ne sont pas stables, qui ne sont pas disponibles, qui sont mal formulables. Pour éviter au

processus de recherche d'être reconduit à nouveau pour réoptimiser ou réintégrer des caractéristiques de développabilité industriel réalistes, on va accompagner les chercheurs très en amont dans le choix des cellules chimiques, dans la validation des modèles, dans la réalisation des études animales avec des formulations pertinentes pour pouvoir correctement sélectionner de bonnes molécules et pas devoir recommencer à la fin d'un processus qui peut être très délétère pour une biotech qui a choisi les mauvais composés, qui entre en développement clinique et qui se plante, parce que ce n'est pas bio disponible.

C'est déjà arrivé ?

C'est déjà arrivé.

Ça arrive souvent ?

De moins en moins on l'espère grâce à DRUGABILIS. Depuis 17 ans, on a travaillé pour plus de 250 clients, principalement des petites biotech européennes. On a vu passer presque toutes les biotech de l'Europe proche. En fait les petites sociétés de services et de l'innovation, comme on les a appelées à l'AFSSI, les CRO préclinique, font toute la R&D des biotech. Une biotech, son modèle, c'est de lever des fonds, c'est

Biographie de Joel Vacus. vous êtes un ancien président de l'AFSSI, vice-président actuel. Vous dirigez l'entreprise DRUGABILIS, qui est assez typique de ce que font les sociétés de l'AFSSI. Quel est le métier de cette entreprise .

de consommer ces fonds pour avancer jusqu'au prochain milestone.

Oui parce qu'il n'y a pas d'infrastructure, pas de laboratoire.

Des d'infrastructures, c'est impossible. Les fonds arrivent et il faut tout de suite conduire des études. Et ces études sont conduites dans nos infrastructures, avec nos laboratoires, avec nos compétences, avec nos équipes et avec notre expérience du développement pharma ou du développement préclinique, en l'occurrence. Sans nous, eh bien il n'y a pas. Ce à quoi on devrait participer très clairement, nous l'AFSSI mais d'autres domaines d'activités similaires, c'est à élaborer une vraie stratégie nationale de recherche et de l'innovation qui soit basée sur les PME. En fait, la France est un pays, on le déplore souvent, où l'écosystème des PME reste bien moins étoffé que ce qu'on peut avoir dans des pays comme l'Allemagne, qu'on cite toujours en référence avec des très grosses PME où l'actionnariat est encore fait de personnes physiques. On n'a pas ça en France. Dans les domaines

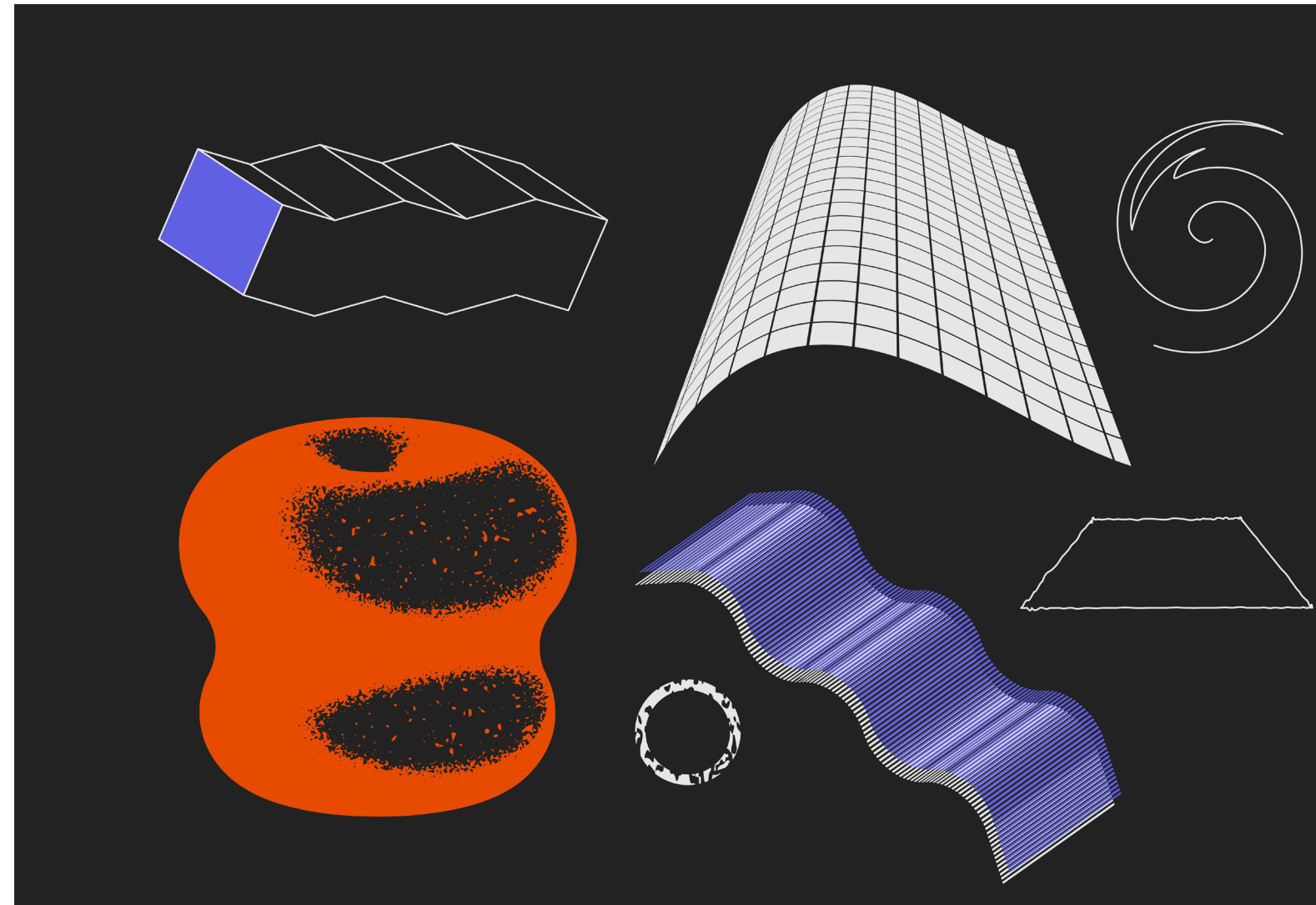
scientifiques, technologiques dans lesquels on se trouve, les entreprises qui se créent sont très souvent des TPE au démarrage, et on devrait beaucoup plus aider ces entreprises à se développer en élaborant une stratégie qui ne passerait pas nécessairement par les grands groupes industriels qui, soi-disant, feraient ruisseler la manne financière. Il n'y a pas de ruissellement comme on le dit partout. Il n'y a pas de ruissellement.

Justement, le plan Innovation Santé 2030 doit faire de la France la championne d'Europe de l'innovation santé. Ça veut dire quelque chose ? Et sur les 7 milliards qui sont évoqués, quand l'agence sera structurée et dirigée, est-ce que les PME y gagneront ?

Alors tout le monde, comme à l'habitude dans ces grands plans, va essayer de récupérer un peu de l'argent public qui

va, cette fois-ci, bel et bien ruisseler. D'abord l'objectif de 2030 il est très bien, c'est un idéal. Maintenant comment est-ce qu'on y va ? Il faut bien sûr balancer la création de valeur par la création de l'emploi. Les infrastructures, les emplois que nous avons dans nos entreprises sont des choses qui sont tout aussi importantes que la création de valeur pour les actionnaires, pour les gens qui vont rester dans la biotech et autres. Je pense que l'État français devrait, pour être réaliste dans la réalisations des objectifs qui ont été fixés, bien penser qu'il faut irriguer tous les acteurs. Et dans tous les acteurs, ça veut clairement dire qu'il faut aider au financement, au développement de nos entreprises qui conduisent la R&D nécessaires à la sortie de ces nouvelles entités à l'échéance de 2030. Aujourd'hui, on n'a pas forcément pris conscience de la nécessité de donner des moyens spécifiques qui répondent à nos besoins spécifiques. Les moyens ne sont pas donnés directement aux opérateurs des R&D.

« Élaborer une vraie stratégie nationale de recherche et de l'innovation qui soit basée sur les PME. »



Quelle serait pour vous la bonne stratégie à adopter de la part des pouvoirs publics ?

Alors il y a une chose qu'on n'a pas travaillé jusqu'à aujourd'hui en France, c'est l'interface entre la recherche publique et nos PME. Nos PME scientifiques et nos PME à base technologique. Aujourd'hui, à nouveau on va toujours penser que la connaissance est créée uniquement dans les organismes de recherche public, et qu'ensuite elle va être transférée vers un écosystème d'entreprises qui vont bénéficier de la recherche... Non ! On ne travaille pas sur les mêmes problématiques aux mêmes moments, mais il y a de la connaissance clairement qui est créée dans nos entreprises à base scientifique. Et aujourd'hui, on n'a pas réconcilié, ou on n'a pas créé ce continuum entre recherche publique et PME à base scientifique. Et je crois que ça ferait vraiment la richesse d'un écosystème de l'innovation. L'innovation ça ne peut pas sortir de la recherche publique. L'innovation c'est l'arrivée sur le marché de quelque chose de neuf qui va pouvoir être commercialisé. Or, c'est pas du tout la mission de la recherche publique de faire de l'innovation. L'innovation, c'est un processus qui va intégrer des transformateurs : il y a à

« On n'a pas réconcilié, ou on n'a pas créé ce continuum entre recherche publique et PME à base scientifique. Et je crois que ça ferait vraiment la richesse d'un écosystème de l'innovation. »

la fois ceux qui font les découvertes, fondamentales, et ceux qui vont les transformer en produits. Cela se passe dans nos entreprises. Il faut donc être capable de créer un continuum de collaboration, qui suppose de mettre des moyens dans nos entreprises pour nous faire travailler, qui suppose de la commande publique qui permettrait d'étoffer ou de faire se développer nos entreprises, et de la commande publique pour transformer les programmes de recherches pour transformer les découvertes en innovation. Ça ne va pas tomber du ciel, et ce n'est pas par l'allocation de budgets à des organismes de recherche pour qu'ils de dotent de structures de développement préclinique, comme on le voit parfois, qui changera quelque chose. Pour moi, ça n'a aucun sens. Donnons ces budgets, externalisons dans nos entreprises, et on renforcera nos entreprises, et dans la constitution mondiale, et dans la compétition internationale, pour faire de la France le lieu de la R&D en Europe. On a encore cette capacité, en France, avec nos PME. La R&D industrielle est externalisée aussi vers nos entreprises, et si l'Etat était capable de passer des commandes publiques auprès de nos PME, on aurait une aide directe par la commande, beaucoup plus saine que les aides et les subventions.

La commande publique en innovation santé, comment ça peut se passer ?
Ça se passe très simplement. Donnons

des budgets de sous-traitances à des laboratoires publics pour externaliser des études qui, avant, auraient conduites en bricolage avec 3 ou 4 post-doc, en s'équipant d'équipements qui n'auraient pas forcément resservi derrière. Qu'ils apprennent à connaître notre écosystème, qu'ils utilisent nos expertises pour aller jusqu'au stade des innovations susceptibles d'être reprises par des industriels, des gros industriels. Ça, on ne se sait pas faire aujourd'hui en France. On continue à penser que c'est l'interface entre les grands organismes de recherche et les grandes entreprises qui va faire que l'économie française va se relancer. Non. Ça passera par des tissus de PME qui vont maturer jusqu'au stade où l'industriel peut éventuellement être intéressé.

Il semble que le tissu biotech soit déjà bien identifié.

Il n'est pas identifié, il n'est pas utilisé, il n'est pas pris en compte, il n'est pas intégré aux stratégies nationales de recherche et de l'innovation. On ne travaille pas avec la recherche publique, ou très peu. Et on voit effectivement se créer des offres de service émanant du public, qui se positionnent sans réelle connaissance des métiers qui sont les nôtres, et qui se positionnent simplement avec des prix très bas, voire des avantages fiscaux, et finalement sabotent un peu l'avancement des projets de R&D qui auraient dû être accompagnés. Ce n'est pas à l'Etat de se positionner sur un créneau où on a une activité industrielle, pour le coup, existante.

Où se dirigent les aides publiques aujourd'hui ?

Un certain nombre d'aides vont aux grands groupes industriels qui pourraient être conditionnées à irriguer le tissu des PME. Aujourd'hui, il n'y a pas réellement de contrepartie pour des aides publiques que reçoivent des grands groupes industriels. Je pense que ça ne



« Quand on donne des aides publiques, fiscales par exemple, l'État français est en droit de demander des contreparties en termes de création d'emploi. »

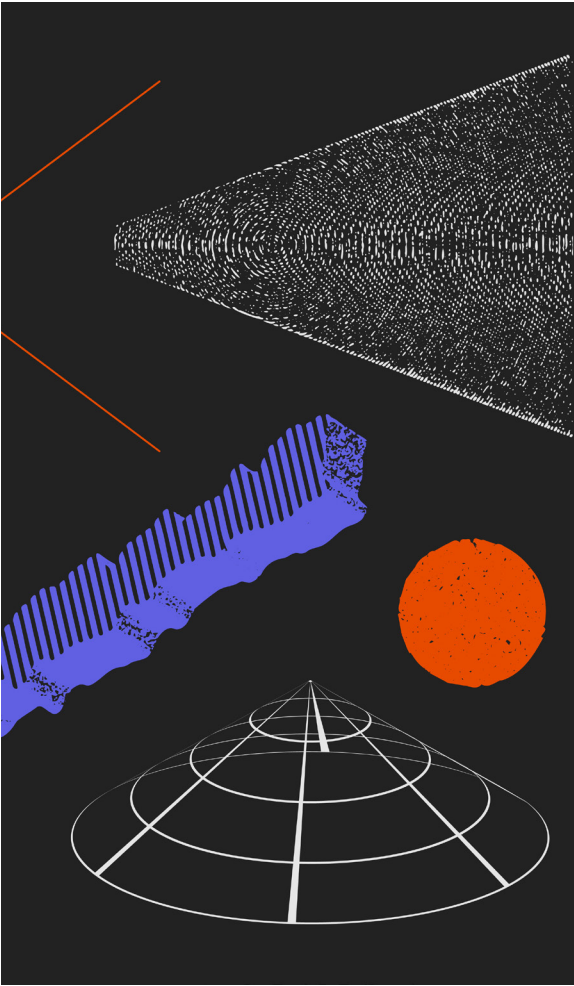
serait pas idiot, au moment où la R&D est beaucoup externalisée par des grands groupes pharmaceutiques, par exemple, de proposer que ces grands groupes pharmaceutiques, quand ils continuent à toucher du crédit pour la recherche, fassent en sorte que ça corresponde avec des études externalisées vers des prestataires qualifiés français ou européens. C'est-à-dire qu'on dise « ok, on donne des aides publiques », mais qu'on fasse en même temps prendre conscience à nos grands groupes industriels qu'ils doivent participer à la vivacité des tissus des PME. Ils ont des stratégies qui ne sont pas nationales, ce sont des stratégies industrielles internationales, et on ne peut pas leur reprocher. Ils ont des comptes à rendre à leurs actionnaires en bourse, et ce n'est pas un problème. En revanche, quand on donne des aides publiques, fiscales par exemple, l'État français est en droit de demander des contreparties en termes de création d'emploi. Et ces créations d'emploi, si les groupes continuent de délocaliser leur centre de recherche, ou de les fermer, ce qu'on a encore vu récemment, on pourrait tout à fait demander que ces aides publiques permettent de maintenir les expertises sur le territoire. Nos

entreprises sont capables de conduire des études de R&D pour ces groupes, ils en externalisent, qu'ils ne reçoivent des aides fiscales françaises que pour des études qui ont été externalisées auprès des prestataires de R&D français ou communautaire.

Ce serait presque une demande officielle de l'AFSSI.

C'est une demande officielle de Joel Vacus. Je pense que l'AFSSI a déjà soulevé ces points-là. Aujourd'hui, ça ne fait pas forcément consensus : on nous dit qu'il ne faut pas attaquer le Crédit Impôt Recherche, parce que ça pourrait le fragiliser. Mais ce n'est pas illégitime de dire que l'Europe doit prendre conscience qu'elle doit aussi garder ses capacités de R&D. On a perdu la production des actifs pharmaceutiques, partie très largement en Chine. Il faut conserver les vestiges de R&D, ceux qu'on conserve nous. Certains pays l'ont compris. Les PME sont des emplois non délocalisables, ou très peu, bien moins délocalisables que les emplois dans de grands groupes industriels qui facilement passent d'un pays à un autre, ou ferment une aire thérapeutique. Chez nous, l'expertise est maintenue. On travaille pour l'étranger,

on travaille à l'international, et on garde les compétences sur le territoire. Donc bâtissons une stratégie qui vise à faire se développer nos entreprises par de la commande publique, par des incitations de nos groupes industriels opérants sur le territoire français à travailler avec le tissu de PME. En jeu, c'est le dynamisme de la création d'emploi, c'est le maintien de l'expertise sur le territoire national, et c'est la sécurité pour les biotech qui seront créées et qui opèreront sur le territoire national, pour qu'elles trouvent des compétences fortes capables de mener leurs projets au bout. Ça permettra de garder un peu d'activité dans notre pays qui n'a plus d'activités d'industrie pharmaceutique, à part à vendre. Si on perd les R&D, on restera un pays touriste.



SEPT MILLIARDS D'EUROS POUR LA RECHERCHE

Innovation Santé 2030

Lutte contre les pandémies, biotechnologies, santé numérique. Tels sont les trois grands axes de la stratégie d'innovation en santé présentée par le chef de l'État le 29 juin 2021. Déployée jusqu'à l'horizon 2030, cette stratégie bénéficiera d'un budget avoisinant les 7 milliards d'euros.

L'objectif est de placer la France au premier rang européen en termes de recherche et de souveraineté dans le domaine de la santé. Il s'agit également de tirer les conclusions du recul de la France en matière d'innovations de santé dans un contexte marqué par l'importation massive de vaccins contre la Covid-19. Le budget sera couvert à la fois par l'État et par des entreprises du secteur privé. Les partenariats entre le public et le privé seront illustrés par la création de «clusters santé» : pôles de coopération entre des centres hospitaliers universitaires, des équipes de recherche et des industries de santé. Par ailleurs, une agence de l'innovation en santé sera créée afin de faire appliquer la feuille de route de la stratégie par l'ensemble des acteurs du secteur.

Les trois défis de la stratégie innovation santé 2030

Le premier défi concerne les biothérapies, tels que les vaccins à «ARN messager», la biologie de synthèse ou la lutte contre le cancer. La France

dépend à 95% des importations en ce domaine. Afin de rompre avec cet état de dépendance, le chef de l'État a fixé deux objectifs à réaliser dans les cinq prochaines années : produire au moins cinq nouveaux biomédicaments, et doubler le nombre d'emplois du secteur.

Le deuxième objectif tend à développer l'utilisation des données de santé numérique. Selon le président de la République, la santé numérique est «un levier absolument fondamental» pour mettre en place une médecine «plus personnalisée, plus efficace, plus prédictive, préventive et participative». Le partage des données «s'opérera toujours dans le respect du secret médical et de la vie privée», poursuit-il.

Le troisième volet met en avant la lutte contre les maladies infectieuses. Le chef de l'État émet la volonté d'anticiper les profils des dix prochains virus les plus nocifs.

Parallèlement, d'autres objectifs viendront compléter le dispositif : doubler en trois ans le nombre d'essais cliniques qui aboutissent, engager une réflexion sur le prix du médicament, réduire le temps d'accès au marché de certains produits de santé.

Comment est réparti le budget de la stratégie innovation santé ?

1 milliard d'euros pour renforcer la recherche biomédicale. Par exemple, 15 à 20 professionnels reconnus dans la recherche en santé seront attirés ou maintenus sur le sol français et bénéficieront d'une enveloppe de 3 à 5 millions d'euros pour fonder leur propre laboratoire. En outre, 300 millions d'euros seront affectés à la remise à niveau d'infrastructures de recherche existantes ;

2,2 milliards d'euros seront injectés dans les domaines d'avenir. Quelques 800 millions d'euros seront dirigés vers le développement de biothérapies, 650 millions d'euros vers la médecine 5P (préventive, personnalisée, prédictive, participative et basée sur les preuves) et 750 millions d'euros seront dédiés à l'anticipation d'éventuelles pandémies ;

3,5 milliards d'euros seront destinés à l'investissement dans les industries de santé. Ainsi, 1,5 milliard d'euros seront consacrés à pérenniser l'investissement et la relocalisation en France des industries de la santé. Bpifrance versera 2 milliards d'euros dans le domaine de la santé en cinq ans.

« L'objectif est de placer la France au premier rang européen en termes de recherche et de souveraineté dans le domaine de la santé. »

Le budget de la stratégie innovation santé 2030 est un budget qui vient s'ajouter aux sommes déjà prévues : dans le cadre du Ségur de la Santé, signé en juillet 2020, dont 19 milliards d'investissements dans le système de santé et 8,2 milliards d'euros par an pour revaloriser les métiers de la santé, ou encore dans le cadre de la loi de la programmation de la recherche 2021-2030 (LPPR), soit près de 25 milliards d'euros supplémentaires affectés au budget de la recherche sur dix ans.

Qu'est-ce que le CSIS ?

Le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) 2021 a été lancé le 11 février 2021 par les ministres des Solidarités et de la Santé, de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, et la ministre Déléguée auprès du ministre de l'Économie et des Finances, chargée de l'Industrie.

Le pilotage du CSIS 2021 a été confié à cinq personnalités qualifiées (Agnès Audier, Muriel Dahan, José-Alain Sahel, Lyse Santoro et Jean-Charles Soria). Leur mission est d'analyser des options d'évolution des politiques publiques dans le domaine, d'aller à la rencontre des acteurs majeurs de la santé et de l'innovation en France, et de proposer une vision stratégique commune permettant de répondre aux ambitions gouvernementales. Ses conclusions sont à la base du plan Innovation Santé 2030.

En page suivante, notre interview de Lyse Santoro, membre du CSIS.

Trop de bureaucratie en France ? La création de la future agence innovation santé telle que recommandée par les membres du CSIS (conseil Stratégique des Industries de Santé) est issue du constat du morcellement de l'organisation actuelle de la politique d'innovation, qui constitue un frein à la dynamique d'innovation santé en France. Le pilotage du CSIS a été confié à cinq personnalités qualifiées, dont Lyse Santoro, directrice générale de THAC, agrégée, docteur en immunologie, qui œuvre au service de l'innovation médicale depuis de nombreuses années, au travers d'expériences dans le public et les ministères. Lyse Santoro est également membre du HCERES (Haut Comité d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur).



UNE COORDINATION POLITIQUE EST-ELLE IMPOSSIBLE ?

Entretien avec
Lyse Santoro

Vous avez dit tout à l'heure (aux rencontres Affsi connexions 4 juillet, ndlr) « Le point stratégique le plus problématique est le cloisonnement extrême de l'écosystème français d'innovation santé ». Le plan Santé Innovation, qui va être piloté par une agence, va-t-il faire exploser ce cloisonnement ?

LS : « Oui. Le constat, c'est qu'il existe un vrai cloisonnement à plusieurs niveaux : entre les structures publiques et privées qui ont des discours, des objectifs et des intérêts différents. Un cloisonnement aussi entre acteurs publics — par exemple les laboratoires de recherche et les hôpitaux. Un cloisonnement entre acteurs privés, entre les petites structures innovantes - biotech, medtech - et les grands laboratoires. Un cloisonnement entre les disciplines : d'un côté le pharmaceutique, de l'autre côté le diagnostic, les dispositifs médicaux. Et un cloisonnement enfin au niveau de l'Etat, entre les ministères : les ministères de la recherche, de l'industrie et de la santé ont leurs propres objectifs... Au final, il est compliqué de faire converger tout le monde dans la même direction. Vous avez énormément de structures qui prennent la parole, c'est beaucoup de bruit. Qui décide au final ? Cela entraîne une difficulté de compréhension, et donc de mise en œuvre, pour les décideurs. N'oublions pas que les décideurs, politiques ou financeurs, ne sont pas tous des experts. Qui comprend vraiment la chaîne de développement des produits de santé, sa complexité, ses multiples intervenants ? C'est d'ailleurs l'un des problèmes de reconnaissance des sociétés de l'AFSSI, comme nous l'avons vu aujourd'hui... Ce contexte fait qu'il est impossible de prendre des micro-mesures efficaces, qui seraient taillées sur mesure pour chaque secteur. »

C'est donc un problème de coordination.

LS : « Exactement, et cette Agence Innovation Santé est une des solutions - si ce n'est la solution - pour faire travailler ensemble le public et le privé, tous les acteurs de la santé pharma, medtech

ou solutions digitales. Les petites et les grandes entreprises. Et surtout les ministères entre eux. Cette agence, telle que nous l'avons recommandée, devra reporter à sa triple tutelle : recherche, santé, industrie. Pour que chaque mesure soit validée par les trois ministères, pour que l'exemple vienne du haut... Cette agence, c'est aussi une structure opérationnelle, avec un mélange d'acteurs venant du public et du privé pour également montrer l'exemple : public et privé peuvent travailler ensemble. Avec une vision holistique, appréhender la santé globalement, avec le parcours de soin... comme l'a souligné Franck Mouthon, « quel impact pour le patient » ? Cette agence, via sa gouvernance, sa structure de pilotage et son périmètre, devrait vraiment aider au décloisonnement.

Elle aura un rôle de pilote, de décideur, plus que de simple apporteur de fonds ?

LS : « L'agence sera une structure décisionnaire avec un budget propre. Nous l'avons proposée originellement autour de trois missions essentielles. Une première mission stratégique : leader en innovation santé d'ici 2030. Mais leader en quoi ? Dans tout ? Nous devons penser précisément la stratégie d'innovation santé d'ici 2030. L'agence propose donc la feuille de route à 5 et 10 ans. Ensuite, parmi les missions, un rôle de simplification du paysage, que nous venons évoquer ; et un rôle d'implémentation, un vrai accompagnement au jour le jour de tous les acteurs. Un guichet unique.

Dans une interview récente, vous avez également parlé d'un fond souverain — mesure emblématique pour vous, qui permettrait de garder et de faire grandir des biotechs qui ont a priori peu de valeur pour des investisseurs traditionnels, donc pour du capital-risque, mais qui en auraient énormément sur le plan de la santé publique.

LS : Oui, je suis ravie que vous ayez remarqué ce point ; cela relève de la mission d'intérêt public, qui fait partie du plan intégral. Il faut qu'elle soit implémentée, mais le principe est exactement celui-ci : soutenir des

entreprises qui ont du mal à émerger parce qu'elles ne représentent pas suffisamment de voies de sortie élevées pour les investisseurs ; elles ne trouvent pas suffisamment de capitaux, d'investissements. Par exemple, des sociétés qui développent des nouveaux antibiotiques contre des bactéries multi-résistantes. Derrière cela il y a un enjeu de santé publique majeur.

Qui représente un faible intérêt pour les investisseurs...

LS : « Oui, cela touche aussi à la souveraineté, qui n'est pas un intérêt premier pour les investisseurs. Alors ces entreprises-là, plutôt que de les voir mourir, ou de les voir partir, c'est le rôle stratégique de l'Etat que de dire « nous soutenons, nous amorçons, nous donnons l'étincelle ». Ce fond, normalement, doit être mis en place par Bpifrance avec un montant dédié. »

Son pilotage fera partie des attributions de cette future agence ?

LS : « En tout cas, l'agence devra s'assurer que tout soit implémenté, elle devra aussi s'assurer de la doctrine d'investissement de ce fond... Il y a bien sûr eu un environnement politique compliqué au premier semestre 2022, qui a retardé le lancement de l'agence. Tout est prêt pourtant. Le dernier sujet est de trouver la bonne personne pour diriger cette agence, pour la mettre en place. Comme je le disais tout à l'heure, une dynamique a été créée, et il ne faut pas qu'elle retombe. Nous sommes en juillet 2022, il y a encore quelques hésitations. Mais à un moment, il faut y aller ! »

« Cette Agence Innovation Santé est une des solutions – si ce n'est la solution. »



Entretien avec
Franck Mouthon,
Président de
France Biotech

L'exécution des idées

On peut lire dans le rapport Health Tech 2020 - et cela rejoint la problématique de l'AFSSI, et le rôle des CRO – que « des molécules prometteuses n'arrivent pas à leur mise sur le marché, parce qu'il y a un problème d'exécution ». Cette faiblesse de l'exécution dans les biotechs françaises, est-ce un fait avéré, qui dure encore ?

FM : « Les biotech en France sont issues en majorité de la sphère académique ; l'actif à la base du candidat-médicament, ou de la nouvelle cible thérapeutique, vient de recherches du monde académique, tutelles de recherches ou tutelles hospitalières. Il y a de plus en plus d'actifs qui sortent du milieu hospitalier ; le chercheur ou le clinicien qui l'a identifié, en est l'inventeur. Et ça c'est un problème parce qu'on n'a effectivement pas immédiatement les standards industriels et les capacités d'exécution qui vont avec. Donc l'ambition industrielle, les standards et l'exécution. C'est une faiblesse de notre écosystème

qu'on a relayée dans ce rapport. Les solutions sont multiples, notamment dans le cadre du plan innovation santé. Une d'entre elles a été confiée à Rafaële Tordjman*, pour identifier les talents à l'international qui pourraient venir dans nos entreprises pour apporter cette consolidation en termes de savoir-faire, d'ambition industrielle, de capacité d'exécution. Et il y a aussi tous les enjeux de l'écosystème des sociétés de services innovantes comme celles de l'AFSSI, qui aujourd'hui peuvent apporter cette compétence, cette expertise en termes de méthodologie, de compréhension des jalons réglementaires à passer. Effectivement on ne s'appuie pas encore assez dessus, aujourd'hui. »

*dirigeante du fonds de capital-risque Jeito Capital, Rafaële Tordjman s'est vue confier une mission par le gouvernement

de promotion de l'écosystème biotech français dans le monde.

Toutes ces start-up ne sont-elles pas accompagnées par des incubateurs ?

FM : « Pas toujours. Il y a - par méconnaissance - l'intuition initiale que ces actifs sont développables comme un travail de recherche, et c'est loin d'être le cas parce que l'environnement à la fois réglementaire, les espérances market access et les exigences de nos partenaires industriels, qui souvent finissent le développement et mettent sur le marché, sont extrêmement élevées. »

Les investisseurs ne sont-ils pas vigilants sur ces points ?

FM : « Si, et cela impacte la capacité à lever des fonds. Les fonds d'investissement

spécialisés, quand ils font l'ordre de diligence, se rendent assez vite compte si ces capacités, si ces ambitions et si ces standards industriels existent au sein de la start-up. Il y a un réel besoin d'avoir, dans les sociétés, des profils clés qui sont capables d'apporter cette compétence-là. On ne peut s'appuyer que sur des sociétés expertes. On a aussi besoin, dans l'exécution, d'avoir au sein de nos entreprises ces compétences. Il faut que ce besoin soit exprimé par l'entrepreneur, le plus tôt possible, parce que cela contribue ou non à la capacité de lever suffisamment de fonds dans une compétition internationale. C'est un peu l'œuf et la poule : pour pouvoir lever des fonds significatifs, il faut avoir ce type de talents dans votre entreprise, mais vous n'avez pas encore de quoi les payer. Une quadrature du cercle à résoudre donc, et c'est là que le réseau d'experts existant sur le territoire peut être extrêmement précieux pour qualifier les plans, être tiers de confiance vis-à-vis des investisseurs, pour confirmer pourquoi on a choisi ce plan de développement, comment on va le faire, combien il va coûter... Et pouvoir ainsi rassurer les investisseurs sur le fait que les choix qui ont été réalisés par l'entrepreneur sont qualifiés. »

Rassurer les investisseurs et potentiellement les futurs acheteurs. Une big pharma ne rachètera jamais une entreprise qui n'a pas respecté la chaîne CMC.

FM : « Ils doivent reprendre et refaire un certain nombre d'études, sinon cela dégrade la valeur de l'entreprise. Mais les investisseurs institutionnels de référence healthtech ou biotech savent très bien faire ; généralement ils mettent très vite les compétences nécessaires pour pouvoir apporter des données compatibles avec un partenariat industriel, que ce soit pour un rachat ou une licence. Une fois que les investisseurs sont à l'intérieur, c'est relativement couvert. En revanche, c'est avant cette étape-là, durant toute cette période incertaine avant la première levée de fonds, qu'il faut faire appel à des experts extrêmement pointus. La clé est ici. »

« L'AFSSI constitue un formidable outil commun au service du développement de nos entreprises. »

Peut-on rappeler la mission essentielle de France Biotech, notamment par rapport à toutes les start-up : est-ce une mission de support ?

FM : « Il n'y a pas de mission de support en tant que telle. On n'est pas là pour former, on est là pour accompagner, pour partager de l'expérience entre pairs. Pour apporter le meilleur niveau d'un point de vue développement, en terme légal, juridique, réglementaire, market access, et des environnements en France et à l'international. Nous sommes là pour passer des informations à nos entrepreneurs, pour qu'ils soient les plus affûtés sur ces différentes dimensions : corporate, finance, fiscalité de l'innovation... Tous ces aspects nous les couvrons au travers de ce partage d'expérience entre le réseau des entrepreneurs expérimentés, le réseau des jeunes entrepreneurs et le réseau aussi des experts. Au sein de France Biotech, nous avons un certain nombre d'experts, qui sont adhérents et qui viennent justement contribuer à améliorer la qualité des projets. L'autre aspect est le versant institutionnel, c'est la mission d'affaires publiques de France Biotech : faire en sorte que notre environnement, comparé à d'autres environnements à l'international, en Europe, ou sur d'autres continents, d'un point de vue compétitivité et attractivité, soit le plus efficient possible. Nous avons une mission d'acculturation, de partage d'expérience, une mission de réseau, et une mission d'affaires publiques pour que l'écosystème soit compétitif et attractif. »

Tout à l'heure vous avez abordé une notion intéressante, le message autour de l'innovation. Elle doit en effet être adoptée par le grand public, acceptée et bien comprise. A quoi ça sert l'innovation ? C'est quoi l'innovation ? Tout le monde parle d'innovation, de start up nation. Il y a des mots qui deviennent très transparents, ou qui passent parfois

à des kilomètres du grand public. Des organisations comme la vôtre ont ce rôle d'information aussi...

FM : « La santé est une des premières préoccupations de nos citoyens, c'est légitime ; il faut sensibiliser effectivement le grand public parce que ça ne parle pas aux gens de discuter d'un robot chirurgical, d'un test diagnostic multi-ohmique. Tous ces aspects, il faut les intégrer dans leur dimension de parcours de soin, dans une application avec un bénéfice pour le patient, pour que les gens appréhendent nos métiers avec leur forte valeur ajoutée et leur grande utilité. »

C'est important de ne pas se déconnecter de son public...

FM : « En termes d'attractivité pour nos métiers cela représente beaucoup aussi. Selon une étude publiée en 2020 sur l'attractivité du secteur des HealthTech, deux parents sur trois (préciser) préconisaient à leurs enfants d'aller dans ce secteur. Nous avons un capital-image plutôt positif lié au fait que l'innovation dans le domaine de la santé a beaucoup de sens... Les inventeurs, les innovateurs, les entrepreneurs bénéficient d'une image plutôt positive auprès du grand public - sous réserve effectivement qu'il comprenne l'impact de cette innovation dans l'organisation du soin, dans la prise en charge de leur maladie, et dans le fait qu'on arrive à résoudre des problèmes majeurs, comme les urgences... C'est vers tout cela que se tourne maintenant France Biotech, après 25 ans d'existence, où nous avons beaucoup travaillé sur les axes techniques, sur les domaines les plus innovants de la santé. Il faut à présent les transférer vers le parcours de soin, faire en sorte que les gens comprennent bien quel trou dans la raquette ça comble, quel apport ça peut avoir dans leur vie quotidienne. Nous avons la chance d'avoir un foisonnement incroyable d'innovations sur le territoire, plus de 2 500 entreprises ! »

Quelle est la véritable connexion qui existe entre France Biotech et les CRO de l'AFSSI, « cheville ouvrière des biotech » ? Reconnaissez-vous qu'ils ne sont pas reconnus à leur juste valeur ?

FM : « J’ai pris la présidence de France Biotech fin 2019 et nous travaillons très régulièrement avec l’AFSSI ou ses membres. Nous avons besoin que cette filière soit forte parce qu’elle est précieuse, elle est indispensable. Vous le savez, la plupart des biotech, dans le premier stade de leur développement, sont des sociétés dématérialisées. Elles font appel à des sociétés expertes pour faire leur développement. La R&D est à l’extérieur. Il peut rester une part de R&D dans une relation de partenariat public-privé issu du laboratoire, mais après, toute la partie développement, réglementaire, pré clinique, clinique, se fait systématiquement auprès d’acteurs spécialisés. Il est capital pour nous que cette filière-là soit forte, soit en pointe, soit attractive et compétitive, parce qu’il y a une compétition extrêmement féroce notamment en provenance des pays asiatiques... »

Pas de débat, donc, sur la valeur ajoutée des CRO, sur leur place dans la chaîne de développement des produits de santé...

FM : « Il y a effectivement besoin d’encore un peu plus de lumière sur l’enjeu. Il y a des enjeux, on l’a dit, sur le développement des innovations sur le territoire, des enjeux de création d’emplois, parce que ce sont des sociétés qui embauchent des thésards, qui embauchent des post-doctorants et qui à travers cela, bénéficient des dernières générations de scientifiques qui arrivent aujourd’hui sur le marché du travail. Ils recrutent dans la dernière génération de chercheurs, c’est bien plus qu’une « cheville ouvrière ». Nous avons la perception claire qu’il y a une très forte valeur ajoutée dans les sociétés de l’AFSSI : expertises dans un domaine ultra-réglementé, compétences méthodologiques, compétences scientifiques avec des solutions en pointe technologiquement pour pouvoir dé-risquer des projets. Beaucoup de vertus auprès des investisseurs, donc. Il y a encore du travail pour mieux baliser le chemin des jeunes biotechs vers les CRO, on peut toujours faire mieux, mais nous allons continuer de travailler main dans la main, sur des sujets qui nous préoccupent collectivement... »

Pour recruter, il faut faire rêver. Les médias ont naturellement favorisé - parce que l’histoire est toujours jolie

- la recherche fondamentale et les start up qui « inventent », les investisseurs aussi du coup... On a l’impression que tout est tourné, y compris les financements, vers les biotech plutôt que vers des entreprises comme celle de l’AFSSI... La filière n’est-elle pas est un peu fragile ? Nicolas Dufourcq, le patron de BPI, disait : « vous représentez un milliard de chiffre d’affaires avec 300 sociétés, c’est trop morcelé, il faut se concentrer ».

FM : « Ce qui est le cas. C’est ce qu’on voit. Le domaine aujourd’hui se concentre très massivement ; beaucoup de fusions-acquisitions, parce que vous pouvez mutualiser le risque, mutualiser les dépenses, et effectivement proposer un catalogue assez diversifié. Je pense que cette consolidation fait partie des enjeux du secteur. Parlons perception de la valeur, il y a un vrai sujet de perception de valeur. On le voit avec les CDMO, on le voit avec tout ce qui est formulation, tout ce qui est galénique autour de la bio-production. On voit aujourd’hui que ça concentre jusqu’à 60 à 70 % de la valeur d’un candidat médicament en thérapie génique ou thérapie cellulaire. Donc vous voyez, en fonction de la perception de la valeur, on va considérer tel ou tel secteur comme clé pour l’investissement. C’est aussi peut-être au secteur de bien démontrer la valeur apportée par ses offres pré-cliniques ou cliniques. Le débat « sous-traitant » versus « partenaire à forte valeur ajoutée » vient de là. »

Il y a beaucoup de très petits acteurs. La vocation des CRO n’est-elle pas de rester petits, et hyper spécialisés ?

FM : « Plus vous êtes petit et spécifique, plus vous êtes captif des acteurs qui ont besoin de cette spécificité-là. Et en fonction des cycles de développement, nécessairement fluctuants, vous pouvez être extrêmement fragile. En revanche, plus vous avez un catalogue élargi, plus vous pourrez tamponner les effets de marchés sur des domaines

ultra spécialisés. Alors soit vous êtes effectivement dans un domaine avec une croissance extrêmement forte, où vous êtes le plus spécialisé, le leader dans le domaine, et votre avance technologique vous met dans en situation monopolistique ... soit vous êtes dépendant complètement de vos partenaires qui ont besoin de vous à tel ou tel moment. Et plus vous êtes spécialisé, plus vous êtes fragile.

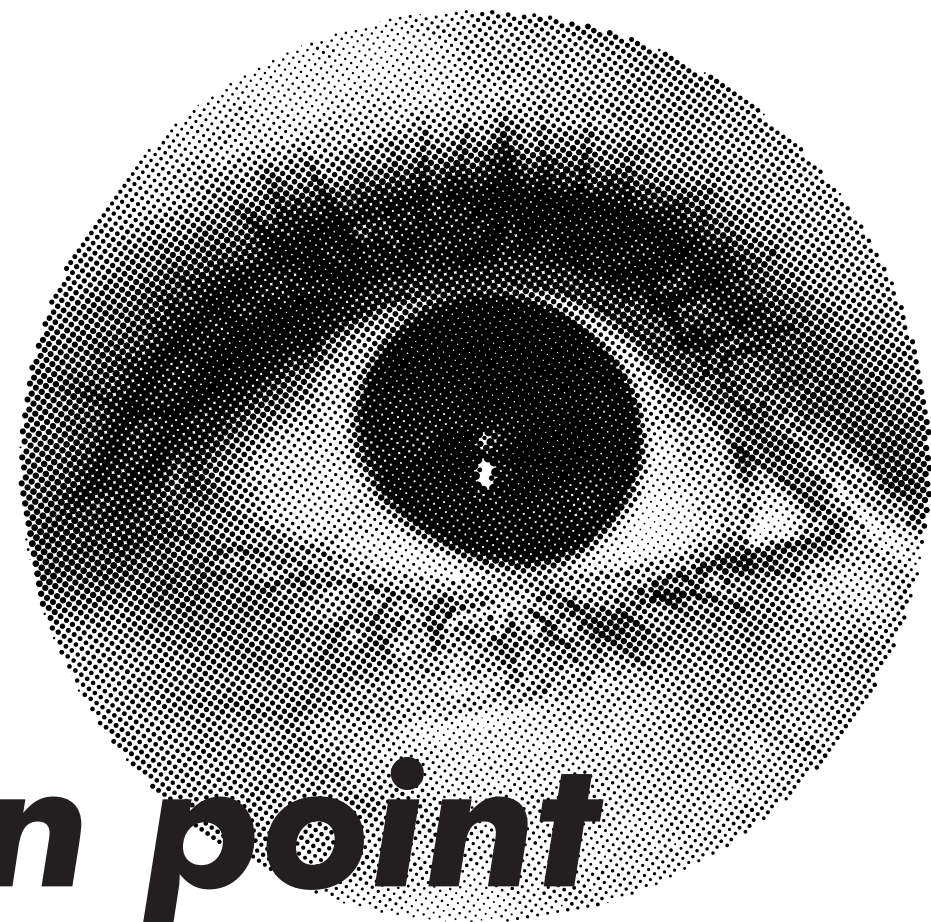
Pour conclure sur ce fameux plan santé 2030, vous avez été le seul à dire que ce n’était pas encore fait, et qu’au vu du contexte, il était même possible que les fameux 7 milliards soient moins nombreux...

FM : Ce qui est important pour France Biotech c’est de bien faire comprendre aux pouvoirs publics que c’est un plan ambitieux, sans précédent. Et que si l’on veut voir des effets tangibles, il ne faut absolument pas le détricoter par quelque bout que ce soit. Il faut aller au bout ! A nous collectivement, acteurs de l’innovation santé, de nous mobiliser pour nous saisir des sujets, les traiter, les faire remonter, accompagner l’Etat dans ses choix pour que ce plan innovation santé soit le plus performant possible. Il faut au contraire aider, démontrer pourquoi c’est important, faire des choix, renoncer à d’autres. On ne peut se contenter de regarder et de se plaindre. »



« Nous avons la chance d’avoir un foisonnement d’innovations sur le territoire, plus de 2500 entreprises ! »

« Les CRO recrutent dans la dernière génération de chercheurs, c’est bien plus qu’une “cheville ouvrière“. »



Un point de vue finance.



Rencontre avec Mounia Chaoui PhD, directeur associé de Turenne Santé

Diplômée de l'Ecole Centrale et titulaire d'un doctorat de Biophysique Moléculaire, Mounia Chaoui a plus de 15 ans d'expérience dans le financement d'entreprises dans le domaine de la Santé en France et à l'International. Elle a rejoint Turenne capital en 2013 et dirige (avec Benoit Pastour) le Pôle Santé depuis début 2015. Doté de plus de 300 M€, Turenne Santé intervient sur toute la chaîne de création de valeur des entreprises de la santé à travers différents axes d'investissement : développement, transmission, innovation santé.



ous participez au financement de l'innovation santé via du capital risque. Vous êtes très actif dans des biotechs. Est-ce que vous pouvez nous rappeler la vocation fondamentale de Turenne Santé ?

MC : « Nous investissons dans des sociétés biotechs avec un fond innovation santé. C'est une Société à Capital Risque, que nous gérons pour le compte de SHAM, un gros institutionnel lyonnais. Mais nous avons également une activité capital-développement-transmission, avec un fond qui investit dans des sociétés rentables de la santé, parmi lesquelles on trouve beaucoup de CRO. Nous avons les deux activités et c'est important pour nous parce que l'on considère que les sociétés rentables de la santé contribuent à l'innovation de la santé en France. Tout d'abord, beaucoup de ces sociétés-là, même en étant rentables, continuent une activité de recherche et développement. Et la deuxième chose, c'est qu'en étant au service de biotechs et de grands groupes pharma, elles participent au développement de la filière santé en France et au développement de sociétés pérennes en France. Ce qui est important parce que le problème avec les biotechs, c'est qu'elles finissent par s'introduire en bourse aux Etats-Unis, et que leur centre de décision a tendance à passer côté Nord-Américain. Alors que si vous développez des sociétés rentables de la santé en France, elles vont généralement rester françaises, vont grossir petit-à-petit, vont rester privées et, autour de capital-développement-transmission, pourraient réorganiser leur capital au besoin.

C'est presque une mission de souveraineté. C'est une vraie vocation de se dire qu'il faut que beaucoup d'entreprises restent en France ?

MC : « C'est un point important parce que si on n'a pas suffisamment d'entreprises qui restent en France, le savoir-faire va partir. Nous, on trouve que c'est important parce qu'en développant ce tissu d'entreprises on va garder les savoir-faire qui ont été créés dans ces entreprises et en plus, on va en développer de nouveaux et développer la filière. Bien sûr, si les sociétés partent, le développement de la filière ne se fait pas. Or on a vu aussi pendant la crise COVID que la souveraineté nationale dans le domaine de la santé était un sujet clé. Ce sont des secteurs qui sont importants. Ce sont des secteurs qui sont en plein développement. Pour le pays, je trouve ça très positif. La troisième chose, c'est qu'on a de vraies forces en France pour faire, pour construire, pour développer un tissu fort d'entreprises françaises de la santé. On a une très forte structure médicale, et même si on a une crise des hôpitaux en France, on a une médecine de qualité. On a eu de très grands chercheurs en France. Il n'y a pas de raison que ça ne continue pas. C'est à nous d'entretenir notre réseau.

On dit que les scientifiques ne sont pas assez financiers pour être de bons entrepreneurs et que les financiers ne sont pas assez scientifiques pour comprendre l'innovation santé. Les deux mondes parviennent-ils en fait par se comprendre ? Vous, vous êtes une scientifique, vous comprenez l'innovation.

MC : « Je comprends votre question, mais je pense que ce n'est plus vrai, c'est-à-dire que vous avez des scientifiques qui ont très bien réussi dans le domaine de la biotech, qui ont été des entrepreneurs fantastiques. Vous prenez le patron de DBV, l'ancien patron d'Intec Pharma, Vincent SERRA d'Anosys. Ce sont des gens qui étaient scientifiques, docteurs. Vincent SERRA a créé une entreprise qui faisait 25 millions de CA alors que c'était un scientifique pur. Le patron de BANOOK, le Professeur Voiriot, a monté une CRO spécialisée dans l'électrocardiogramme, 12 millions de CA, et c'est un cardiologue de formation. Donc je pense qu'on peut être scientifique et développer de très fortes compétences en business. D'ailleurs c'est plus facile d'aller dans ce sens-là que dans l'autre. Tout dépend de l'appétence de chacun et il faut qu'on laisse une chance aux gens. Il y a des échecs, on se trompe, on fait de mauvaises choses. Parfois, la première boîte qu'on monte, elle va se planter.

Ce n'est pas grave, on en remonte une autre, on se relève et on avance. De toutes expériences, on retire quelque chose de positif. Donc, franchement, je pense que ce n'est plus vrai. Sincèrement, il y a aujourd'hui beaucoup de scientifiques qui ont cette fibre business et qui vont monter des boîtes et en faire des succès.

Un rapport récent de BPI France, France Biotech et de Boston Consulting Group mettait en lumière la faiblesse de l'exécution dans les biotechs françaises, précisant qu'une molécule prometteuse n'atteignait pas son marché parce qu'une grosse partie de la chaîne de développement était très négligée. En tant que financeur, vous êtes vigilants au respect de toute cette chaîne manufacturing et réglementaire ? Est-ce que vous conseillez aux biotechs de se faire accompagner très en amont ?

MC : « Bien sûr, c'est ce que l'on fait. C'est ce que toutes nos biotechs font. Ça fait 25 ans que j'investis dans le secteur. Au début de ma carrière peut-être, je voyais encore des chercheurs qui voulaient tout gérer, qui pensaient que, comme ils avaient fait de la recherche et trouvé une molécule intéressante, un lead intéressant, ils avaient le plus dur, que le reste n'était plus que de l'exécution facile. Il n'y a plus ça. Aujourd'hui, le développement est construit en détail, les gens vont voir plusieurs CRO, ils se font une idée avec plusieurs conseils de quel modèle suivre. Les choses sont très travaillées. Je n'ai pas cette vision-là. Je ne vois plus de chercheurs académiques qui démarrent leur boîte tout seul et qui ne se font pas accompagner par les expertises nécessaires.

(Facultatif) Beaucoup de boîtes sont incubées et sont accompagnées même quand elles sont issues de chercheurs qui viennent de l'université. Mais pourtant, et peut-être en raison d'une image véhiculée par les médias, la recherche et l'innovation, c'est comme s'il y avait une espèce de moment « Eureka » émanant d'une seule personne, d'un scientifique, de quelqu'un qui a trouvé quelque chose et qui occulte le reste. Et toute la chaîne du développement des produits de santé est très mal connue. Le rôle des CRO, de l'externalisation de la recherche par les grands labos et des biotech, est totalement ignoré. Beaucoup de financeurs ne sont peut-être que moyennement au fait. C'est une question de béotien aussi.

MC : « Sincèrement, tous les projets que j'ai vus, et que je vois, de développement de molécules, il y a systématiquement un appel vers 3 ou 4 CRO en modèle animaux, 3 ou 4 CDMO... Rien n'est laissé au hasard. »

Le monde politique intervient dans l'innovation santé sans tout à fait comprendre le fonctionnement et le développement des produits de santé, sa complexité. Les CRO, sujets de notre magazine, sont très peu connues de certains pouvoirs publics.

MC : « Je suis d'accord avec vous. C'est dommage parce que les CRO françaises ont très bonne réputation, c'est pourquoi ce sont des boîtes qui font beaucoup d'export. Quand vous regardez les chiffres d'affaires, en général, vous avez une grosse partie qui est faite à l'étranger et ce sont des entreprises rentables, qui emploient beaucoup de gens, qui sont très reconnues à l'international. Et vous pouvez en faire des leaders. Certaines ont besoin de beaucoup de CAPEX, notamment en modèle animaux. Il serait bien que l'Etat puisse les aider à se développer sur du capex parce qu'elles ont des besoins assez importants. Il faut les aider aussi au niveau de la prospection commerciale, notamment à l'international.

En effet beaucoup de sociétés de l'AFSSI travaillent bien à l'international, plus qu'en France, comme si elles étaient davantage reconnues là-bas. L'AFSSI et leur filière font environ 300 sociétés pour 10 000 emplois. Donc c'est très morcelé. Nous avons fait une interview de Nicolas DUFOUR, de BPI, qui prenant conscience de cette filière leur disait qu'il fallait se concentrer.

MC : « Une concentration est en train de se faire dans le secteur. Par contre, je pense que les pouvoirs français doivent se dépêcher sur cette concentration pour construire de vrais leaders français. Parce que ce qu'il risque de se passer, c'est que beaucoup de petites boîtes vont céder à des étrangers.

Vous avez totalement bien identifié le rôle des CRO, la valeur d'une filière comme l'AFSSI en France et vous conseillez donc aux biotech et aux start-up que vous accompagnez et de se faire accompagner elles-mêmes très en amont de ce côté-là.

MC : « Complètement. CRO et CDMO... »

Pourtant la filière s'estime sous financée et peu accompagnée de ce côté-là.

MC : « Je vois pourquoi. Nous accompagnons 2 CRO. Dans notre portefeuille, nous avons BANOOK et ACTIVE BIOMARKERS. C'est un secteur qu'on regarde beaucoup. Le problème de ces sociétés-là c'est que dès qu'elles sont rentables, elles peuvent faire des opérations de LBO. Elles se développent beaucoup et en général, elles n'ont pas trop de problèmes pour trouver des financements quand elles ont atteint une certaine taille critique. Par contre, les sociétés qui ne sont pas encore rentables

« Je trouve que c'est une très bonne nouvelle d'avoir mis en place ce plan innovation. Pour une fois, ce n'est pas un plan pour construire des licornes françaises de la biotech. »

ou très peu rentables, qui doivent grossir, elles n'ont pas le choix que de le faire par palier. Pour beaucoup d'entre elles, ce qui est problématique en termes d'investissement, c'est qu'elles doivent développer une nouvelle unité. Donc forcément, elles n'ont pas de business pour faire du capex. Ce n'est pas facile de lever parce qu'elles sont peu rentables et qu'elles n'ont pas une taille suffisante pour générer un peu de cash-flow. Celles-là ont du mal à se financer : les sociétés capital risque ne mettent pas d'argent, considérant qu'il faut financer l'innovation et non les sociétés de services. Le capital développement transmission est plus souvent focalisé sur des entreprises rentables. Ce n'est pas évident.

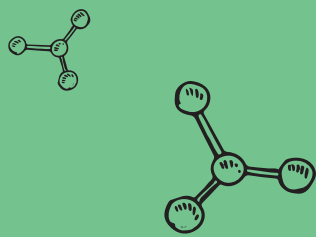
Evoquons le plan innovation santé 2030 - qui n'a pas consulté la filière AFSSI quand ils ont rendu leurs conclusions – et qui va donner naissance à cette fameuse Agence Innovation Santé. Tout ça prend un petit peu de retard mais l'initiative est là, ça va sortir. Comment les fonds, et vous notamment, vous allez cohabiter avec les financements qui vont découler de ce projet ?

MC : « On va très vite cohabiter parce que c'est toujours bien d'avoir une partie subvention et une partie fonds propres. Je trouve que c'est une très bonne nouvelle d'avoir mis en place ce plan innovation. Une très bonne idée aussi de l'avoir focalisé sur la partie bio-production. Pour une fois, ce n'est pas un plan pour construire des licornes françaises de la biotech. Il est orienté dispositif médical et bio-production. Donc il est orienté services et dispositif médical. Et il y a un gros besoin sur ces deux piliers.

Oui, tout le monde attend ça avec impatience. Les ambitions sont grandes. La France leader en innovation santé en 2030, c'est très vague comme grand objectif finalement. Leader de quoi ?

MC : « Je pense qu'elle a de vraies chances parce qu'il faudra un pays européen qui se positionne bien sur l'innovation santé. Si vous regardez la Grande-Bretagne, c'est un peu compliqué. En l'Allemagne, il n'y a pas beaucoup d'aides de l'Etat, ni de vraie stratégie de l'Etat pour développer des champions de la santé, pourtant il y a de très belles boîtes mais l'actionnariat reste essentiellement familial. Et nous en France, vu la taille du pays, vu la culture médicale, le tissu des entreprises, tout est possible. Pour le capital développement transmission, il y a de très belles sociétés qui sont des ETI, entre 30 et 100 millions de chiffre d'affaires, avec une jolie rentabilité. Nous avons vraiment les bases pour construire des champions dans notre secteur sur tout ce qui est activité de services en santé, dispositif médical et biotech, Et je pense que c'est bien qu'on pense aux autres acteurs de la filière.... »

LA SCIENCE EXPÉRIMENTALE À L'ÉPREUVE DE L'ÉTHIQUE



« C'est un
changement
de pratique
énorme »

Les fameux 3R

Raffiner, réduire, remplacer. Ces trois mots permettent de guider l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord depuis 1986. Le principe des 3R est mentionné pour la première fois en 1959 par deux chercheurs anglais, W.M.S. Russell et R.L. Burch. Ils graduent les souffrances que subissent les animaux « de laboratoire » et développent ensuite un programme de conduite et de principes à recommander dans l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques. Leurs principes se fondent sur le fait de raffiner les méthodes utilisées, de réduire le nombre d'animaux en cause dans les expériences et enfin, de remplacer ces animaux par des alternatives, quand cela est possible. L'objectif de ces principes est de valoriser le bien-être animal pour développer une science éthique et plus humaine.

Proposé en 1959, ce n'est qu'en 1986 que la première directive européenne opte pour ces principes. Finalement, « elle a été proposée en droit français en 1987. Avant, il n'y avait aucune réglementation » révèle Ivan Balansard, vétérinaire à l'Institut des Sciences Biologiques du CNRS. Avant cette date, aucune règle n'était imposée ou respectée. Les animaux n'étaient pas traités par des personnes formées, ou par des établissements agréés.

« C'est un changement de pratique énorme pour la France, qui a imposé, entre autres, l'agrément des établissements, les inspections, des normes d'hébergement des animaux, la prise en charge

du stress, de la douleur des animaux, la formation du personnel. C'est considérable ! En 2010, une nouvelle directive européenne a été mise en place, pour encore mieux protéger les animaux. L'objectif final est de ne plus utiliser d'animaux, dès que ce sera possible » souligne le vétérinaire. En l'espace de quelques années, le scientifique relève que la place de l'animal et la considération qui lui est portée a énormément évolué. L'aspect éthique et moral représente l'article 1er de la charte nationale de l'expérimentation animale. « Happy animals make good science, c'est le fait qu'il faille avoir de la considération éthique, morale et compassionnelle, mais également scientifique. Aujourd'hui, on se rend compte qu'on ne peut pas faire de bonnes recherches sans tous ces principes ». La Docteure et chercheuse Athanassia Sotiropoulos confirme que « la douleur va changer la physiologie ! On regarde l'effet global, si l'animal souffre, cela peut fausser ou en tout cas apporter de la variabilité [aux résultats] ».

Un Groupe d'Intérêt scientifique (GIS) a récemment été créé pour valoriser le principe des 3R au niveau national et apporter de l'aide,

du soutien et du financement aux chercheurs. Le France Centre 3R (FC3R) a pour objectif de devenir la référence en termes de 3R en guidant et promouvant des méthodes innovantes de recherches envers les instituts publics et privés. « Il est important de préciser que l'on ne peut pas utiliser des animaux si les connaissances acquises ne sont pas fiables. L'utilisation des animaux est basée sur deux principes : la qualité scientifique des résultats [...] donc le bénéfice pour la société, et le bien-être animal » ajoute la docteure et experte 3R.

Raffiner & réduire

Raffiner, c'est « optimiser l'expérimentation ». Ce raffinement doit être pris en compte dans toute la durée de l'expérience et permettre de réduire le stress et l'anxiété de l'animal tout en obtenant le « plus d'informations pertinentes » pour la science. « C'est le R qui est le prérequis pour toute utilisation des animaux à des fins scientifiques » insiste l'experte. « Raffiner, c'est prendre en charge à toutes les étapes de la vie de l'animal, son bien-être. Aussi bien au niveau de son hébergement, de la procédure expérimentale s'il y a des actes de chirurgie, de la contorsion, de son milieu de vie, de son transport. Minimiser la souffrance, la douleur et la détresse et augmenter le bien-être de ces animaux ». Pour ce faire, l'espèce doit être bien choisie, en prenant en compte ce qui a déjà été testé auparavant. Il faut préparer les animaux à coopérer et surtout, tout planifier à l'avance pour faire face aux éventuelles « perturbations ».

Le raffinement est étroitement lié au deuxième « R » qui est celui de la réduction. « Utiliser le moins d'animaux possible pour atteindre le même objectif scientifique et optimiser la quantité d'informations que l'on va obtenir par animal. S'il n'y a pas d'objectif scientifique, l'utilisation d'animaux n'est pas éthique » estime Athanassia Sotiropoulos.

Réduire le nombre d'animaux tout en continuant d'expérimenter passe par différentes techniques. Il est question de limiter l'utilisation des animaux aux seules expériences indispensables, selon les mots des scientifiques. « Éviter les répétitions inutiles, planifier et faire du design expérimental, et utiliser des statistiques pour calculer au mieux le nombre d'animaux par rapport à ce que l'on veut mesurer. Utiliser trop peu d'animaux ce n'est pas non plus une bonne idée car on ne

« Le principe des 3R
répond à une volonté
de valoriser le bien-être
des animaux, mais la
finalité est-elle de ne
plus avoir à utiliser ces
animaux ? »

pourrait pas conclure, donc on aurait utilisé les animaux pour rien. En utiliser trop, c'est inutile, puisqu'avec moins on aurait eu la puissance statistique suffisante. L'idée étant de trouver la balance avec le bon nombre ». Et cette balance, une fois qu'elle semble cohérente aux yeux des scientifiques, est soumise à un Comité d'éthique. « Il doit alors donner un avis positif. Le dossier passe ensuite au Ministère qui l'examine et donne à son tour une autorisation ».

Remplacer : ne plus utiliser d'animaux ?

Le principe des 3R répond à une volonté de valoriser le bien-être des animaux, mais la finalité est-elle de ne plus avoir à utiliser ces animaux ? En effet, le dernier R représente la notion de remplacement.

Ce sont toutes les méthodes expérimentales qui n'impliquent pas l'utilisation d'animaux vivants. on parle notamment de l'utilisation de cellules en culture, en modèle in vitro ou bien de la modélisation mathématique, in silico. « On dispose d'un certain nombre de données qui ont été publiées, soit chez l'animal, soit en culture. Avec des mathématiciens, on peut modéliser le fonctionnement d'un système et interroger ce modèle [...] puis identifier les composés les plus intéressants. Finalement, ce sont peut-être ces quelques composés qui seront utilisés pour remplacer [...] ou limiter l'utilisation des animaux ».

En page suivante, notre interview de François Caussade, dirigeant de ANS Biotech, sur la question éthique de l'expérimentation animale.

Biographie de François Caussade. Parlons du futur de l'expérimentation animale. Parler de drug development sans animaux, c'est un futur enviable mais pour l'instant, il n'y a pas d'alternative complète. Comment faire pour créer une conversation dans le champ public, sans ramener de la confusion ?



IN VIVO, IN VITRO... L'ÉTHIQUE, UNE QUESTION D'ÉQUILIBRE

Entretien avec
François Caussade

Parlons du futur de l'expérimentation animale. Parler de drug development sans animaux, c'est un futur enviable mais pour l'instant, il n'y a pas d'alternative complète. Comment faire pour créer une conversation dans le champ public, sans ramener de la confusion ?

Je pense que l'expérimentation animale conserve sa raison d'être. Très clairement, elle conserve un avenir dès lors qu'elle est menée avec discernement, avec respect, en gardant toujours à l'esprit la règle des fameux 3R dont vous avez entendu parler. L'expérimentation animale, ce n'est pas que la pharmacologie in vivo, c'est aussi les études de toxicologie, les études de pharmacocinétique, les études des métabolismes. C'est tout ce qui va permettre à un moment de mieux comprendre ce qui se passe pour un produit, une molécule, dans un organisme intégré. Et c'est un outil qui est absolument incontournable dans la compréhension du développement d'un candidat-médicament. On ne peut pas faire table rase de l'expérimentation animale, ça n'a absolument aucun sens. Comment réussirez-vous à convaincre les pouvoirs publics ou des autorités d'enregistrement d'un médicament si vous passez en clinique sans avoir de l'in vivo ? Il faut aussi qu'on m'explique comment les patients humains accepteront, en tant que volontaires sains, d'aller ingurgiter des produits dont on n'a pas démontré, a minima, l'efficacité, l'innocuité...

Certaines critiques de l'expérimentation animale se concentrent sur l'argument selon lequel elle ne serait pas assez prédictive, qu'elle n'imiterait pas si bien que cela la pathologie humaine. Depuis votre domaine, la douleur, concevez-vous que certains modèles ne marchent pas ?

Je n'ai pas la prétention de dire que tous les tests et les modèles que vous avez pu voir dans le catalogue d'ANS Biotech sont des modèles pertinents, mais il y

« Je pense que l'expérimentation animale conserve sa raison d'être. »

a quand même un certain nombre de nos modèles de neuropathie chimio-induites, modèles de douleurs viscérales, qui modélisent par exemple le syndrome du côlon irritable chez l'homme. Certains modèles sont tout à fait prédictifs de ce qui peut se traduire chez l'homme, d'autres le sont moins, ça on ne peut pas dire le contraire. Mais pour moi, ces modèles animaux font parties d'une panoplie d'outils, à l'intérieur d'une trousse à outils, qui doivent être juxtaposés à d'autres approches expérimentales. In vitro, in vivo, tout ça contribue à mieux comprendre les produits qu'on étudie avant leur administration chez l'homme. Mais ce sont des outils. Ça ne veut pas dire qu'ils sont parfaits, qu'ils répondent à tout, qu'ils sont infaillibles. Ça reste des outils. Ils vous aident à prendre une décision la plus argumentée possible, pour justifier ensuite un passage chez l'homme. C'est le discours que je revendique. Et revenons maintenant à la douleur, domaine que je connais bien, c'est sûr que ces modèles animaux doivent être faits dans le contexte de grande éthique, de grand respect de l'animal en tant qu'être vivant. On sait pertinemment, notamment dans le domaine qui est le mien, de l'étude de la douleur, qu'un animal qui souffre, un animal qui est stressé, même lorsqu'on étudie la douleur sur cet animal, c'est un animal qui va délivrer des résultats parfaitement ininterprétables. On ne pourra rien en tirer. Donc, dans des entreprises comme ANS Biotech, on va redoubler de vigilance sur la qualité des soins apportés à l'animal, de son bien-être. Mais bien sûr, en étudiant la douleur, on est obligé de le faire souffrir.

Justement, on met expérimentation animale et douleur dans la même

phrase, dans le même groupe de mots... votre message est très difficile à faire passer dans le grand public.

Dans ce cas, posez-vous la question quand des entreprises comme ONCODESIGN, comme ZENTECH, injectent des cellules cancéreuses, implantent des tumeurs, à leurs souris. De la même manière, quand on étudie la tension artérielle, on développe des modèles d'hyper tension qui font monter la pression artérielle chez les animaux. À chaque fois, pour chaque domaine, on peut se poser la question : est-ce que tout ceci est très éthique ? L'étude de la douleur n'est pas différente de ces cas-là.

Depuis que l'industrie du médicament existe, l'expérimentation animale existe. La question éthique doit être ouverte, mais il est vrai qu'elle a déjà été tranchée il y a très longtemps, en faveur des résultats bénéfiques pour l'humain. Où en est-on aujourd'hui de ce débat ?

L'expérimentation animale est un passage obligé. Alors, une fois qu'on a dit ça, il faut quand même être dans une démarche de réflexion. Qu'est-ce que je peux éventuellement mettre en place qui me permettrait de réduire le nombre d'animaux utilisés, c'est-à-dire de les utiliser à bon escient ? J'ai la prétention de dire que ce qu'on a développé à ANS Biotech, avec notre plateforme ALGOGram, c'est notamment pour répondre à cet objectif. C'est de dire, sur un nombre limité d'animaux, sur un nombre de modèles relativement

important et représentatifs sur différentes situations de douleurs, je vais essayer dans un minimum de temps, avec un minimum de souffrance, avec un minimum d'animaux, d'essayer de donner une orientation sur les aires douleurs dans lesquelles mon client va pouvoir travailler, ou mon partenaire va pouvoir travailler. Plutôt que de partir complètement à l'aveugle d'utiliser des animaux de façon irréfléchie... Lorsque nos clients souhaitent profiler de nouveaux analgésiques, nous avons réalisé que nous nous trouvions face à des tests, des modèles, et des nombres d'animaux tout à fait déraisonnables. Bien sûr des coups d'études tout aussi déraisonnables. On ne pouvait pas continuer comme cela.

Le nombre d'animaux utilisés a été divisé par combien ?

Je ne saurais pas vous dire, en tout cas, on a eu une vraie prise de conscience qu'il y avait peut-être des solutions beaucoup plus astucieuses, beaucoup plus inventives, qui permettraient de répondre de manière plus pragmatique, plus rapide, à des enjeux de développement de molécules dans le traitement de la douleur et ça en réduisant au maximum l'utilisation de l'animal de laboratoire. On s'en félicite. Mais sincèrement, je ne sais pas très bien comment faire sans l'expérimentation animale, avant d'administrer le produit à chacun d'entre nous. Il faut a minima avoir des évidences sur une souris ou un rat.

Est-ce qu'il y a déjà des tendances qui se profilent, des alternatives à cette utilisation ?

Alors effectivement, c'est une réalité, de

plus en plus de pharma et de Biotech développent des médicaments sur des cibles déjà parfaitement identifiées. L'époque qui consistait à dire « coup de chance, je tombe sur un produit, c'est un anti douleur » est terminée. Dans ces cas-là il fallait essayer de comprendre son mécanisme d'action.

On vit en effet à une époque où on découvre peu de nouvelles molécules. Les cibles sont donc souvent identifiées.

Maintenant, nos clients ont une idée très précise du mécanisme d'action de leurs produits, qui interagissent avec tel récepteur, telles enzymes déjà identifiés. À ce moment-là, le simple fait de dire que l'on connaît le mécanisme d'action implique qu'il y a eu des tests préalables in vitro, qui ont permis effectivement de démontrer que le produit interagissait avec une cible impliquée dans la transmission du message douloureux. C'est pour cela qu'il faut internaliser, chez ANS Biotech, les technologies qui nous permettront de faire ces approches in vitro, et qui nous permettraient en amont de nos approches in vivo une présélection des molécules pour mettre de côté celles qui n'interagissent pas avec la cible. Ce ne serait pas la peine de les administrer à des animaux, de consommer des animaux. On ne sélectionnerait que les produits qui interagiraient avec la cible, pour lesquels on aurait un critère objectif pour dire : « là, il y a un signal positif qui nous autorise à l'in vivo ».

On va donc vers une réduction dans l'utilisation du nombre d'animaux, mais il n'y a pas d'alternative technologique qui permette de se passer directement de l'expérimentation. Mimer le vivant, pour le moment, ce n'est pas possible...

Il y a des idées qui aujourd'hui ont émergé où les gens voudraient tester sur d'autres espèces animales, et notamment le zebrafish. Quand j'entends ça, ça me fait hurler de rire. Ce sont les mêmes qui vous disent que les modèles animaux sont pas prédictifs de ce qui va se passer chez l'homme.

Quels sont les types d'animaux les plus utilisés dans vos recherches ?

Souris, rat, singe et chien. On sait très bien que sur le plan efficacité et sur le plan pharmacocinétique d'un produit, on peut avoir un profil complètement différent selon qu'on s'adresse à un rongeur ou à un non rongeur. Pharmacocinétique, vous êtes familier avec ce que c'est ?



« Seriez-vous partant pour avaler quelque chose qui n'a pas été validé par l'expérience sur le vivant ? »

Non...

Alors, je vais vous le dire d'une façon très simple pour quelqu'un qui ne connaît pas. Qu'est-ce que c'est ? La pharmacologie, c'est la science qui étudie ce qu'une molécule fait à un organisme vivant. J'étudie éventuellement un effet antalgique, j'étudie un effet anticancéreux, j'étudie un effet hypertenseur, etc. La pharmacocinétique c'est la science qui étudie ce qu'un organisme vivant fait sur la molécule. Si vous comprenez bien, c'est la science qui va étudier comment la molécule est absorbée, comment elle est distribuée, comment elle est métabolisée et comment elle est éliminée. Et ça, on a besoin de le savoir et pour tout produit qui arrive sur le marché. Dans quel organe il va être distribué, comment il va se transformer, comment votre organisme arrive à le couper et à le dégrader, et ensuite comment il est éliminé. Le chien est une espèce qui est utilisée dans ces cas là. Dans les essais de toxicologie réglementaire, vous faites ça sur une espèce rongeur et sur une espèce non rongeur. Et donc, si ce n'est pas du chien, ça peut être du singe. C'est pour cela que quand on se lance dans ce débat de l'expérimentation animale, on a toujours tendance à ne voir que l'aspect recherche d'efficacité, c'est-à-dire principalement ce que font les entreprises de l'AFSSI. Il ne faut pas oublier que derrière, il y a d'autres enjeux dans le développement de cette molécule qui sont des enjeux pharmacocinétique, des enjeux de toxicologie, et là il faut quand même que vous ayez un minimum d'évidences avant d'inoculer les molécules à l'humain. Seriez-vous partant pour avaler quelque chose qui n'a pas été validé par l'expérience sur le vivant ?

« On a eu une vraie prise de conscience. »