

BIO LIFE.

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

entreprises

#2



INNOVATION SANTÉ
EN FRANCE

**FAIRE DE LA FRANCE
LE LEADER DE LA
R&D PRÉCLINIQUE**

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



Nous sommes les premiers alliés
des entreprises innovantes

PARTENAIRE DES ENTREPRISES
DE L'AFSSI DEPUIS 10 ANS

**LE DESIGN DE
VOS PROGRAMMES
D'ASSURANCE
SUR MESURE
C'EST LÀ**

Solutions d'assurances exclusives dédiées aux entreprises
biotech-tech-greentech
*Analyse du risque_design des programmes_
négociation avec les compagnies_gestion des programmes_*

arsolutions.fr
+ 33 1 83 79 83 14

Audit & Risk Solutions

PARTENAIRE DES
ENTREPRISES
DE L'AFSSI
DEPUIS 10 ANS

**L'IDENTIFICATION
ET L'ACTIVATION DE
VOS FINANCEMENTS
C'EST ICI**

*Financement des entreprises de santé, de la start-up au grand groupe
Financement de l'innovation : Bpifrance, Financement Européen, ADEME
Fiscalité de la recherche et de l'innovation : CIR, CII, JEI*

evoly-consulting.fr
Cédric FOSSET, PhD
cfosset@evoly-consulting.fr
06 29 41 17 58

Plamen PETKOV
ppetkov@evoly-consulting.fr
07 85 98 69 54

evoly
CONSULTING

EDITO

« NOUS AVONS
UNE VISION :
FAIRE DE
LA FRANCE
LE LEADER
EUROPÉEN
DE LA R&D
PRÉCLINIQUE ».

« NOS ENTREPRISES BRILLEN PAR UNE
RECONNAISSANCE MONDIALE : LA FILIÈRE
RÉPOND ICI À DES ENJEUX D'ATTRACTIVITÉ DE
LA FRANCE, MAIS AUSSI DE SOUVERAINETÉ ».

« 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. L'AFSSI représente les sociétés de recherche et d'innovation précliniques (CRO, Contract Research Organization) en santé humaine et animale ; l'impact de notre filière sur l'ensemble de la chaîne mérite de s'y attarder quelques pages. C'est un fait : l'innovation thérapeutique passe par un long et coûteux processus de recherche et développement (R&D) 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. Toutes les innovations en santé passent à un moment de leur développement par les expertises de nos entreprises. Nous avons une vision : faire de la France le leader européen de la R&D préclinique. L'AFSSI vient de fêter ses 10 ans en 2022. C'est le bon moment pour rappeler, au moment où la France lance son 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 un des principaux supports de l'innovation santé hexagonale.

Avec souvent plus de 60% de leur chiffre d'affaires à l'international, nos entreprises brillent par une reconnaissance mondiale : la filière répond ici à des enjeux d'attractivité de la France. Mais aussi de souveraineté : ce sont nos sociétés qui créent et préservent les infrastructures technologiques de recherche sur le territoire, avec des emplois locaux, recrutant des profils de haut niveau issus de l'université. Nous n'avons pas vocation à construire des licornes, mais des entreprises durables. Nos entreprises sont pérennes. L'écosystème biotech ne saurait exister s'il n'avait à sa disposition en France un tissu de SSI (sociétés de services et d'innovation) fort et performant : depuis l'identification d'une molécule prometteuse, jusqu'à la mise en œuvre des essais cliniques, aujourd'hui pas un projet de nouveau produit de santé n'échappe à l'expertise des membres de l'AFSSI. Bien plus que des prestataires, nos entreprises sont des partenaires solides, des transformateurs qui concrétisent les travaux des grands laboratoires pharmaceutiques et des start-up : un pilier de l'innovation santé en France. »

par
Hugues Contamin
Joël Vacus
François Caussade
Corinne Roucard
Marc Essodaigui
Maxime Fontanié

EDITO DES MINISTRES
MADAME
SYLVIE RETAILLEAU,
MONSIEUR
ROLAND LESCURE

Dans le cadre de France 2030 et du plan innovation santé qui mobilise plus de 7 milliards d'euros, la France porte l'ambition de se positionner comme un acteur majeur de l'innovation en santé et devenir le leader européen dans le domaine des essais cliniques. Les dispositifs tels que les Programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR), les Instituts hospitalo-universitaires (IHU), les bioclusters, les infrastructures de recherche et les chaires d'excellence sont les pierres angulaires de cette stratégie et permettront de s'approprier les nombreuses avancées technologiques. Grace à France 2030, les évolutions de l'imagerie médicale ou l'intelligence artificielle transformeront les techniques médicales et auront un impact certain pour les sociétés de services et d'innovation pour les sciences de la vie. Les IHU, les bioclusters et les infrastructures de recherche seront les terrains d'expérimentations de ces évolutions, et joueront un rôle clé en réunissant les acteurs académiques, hospitaliers et industriels sur des sites spécifiques, pour garantir un continuum entre recherche fondamentale, essais cliniques et le transfert vers l'industrialisation pour in fine être mis à disposition des patients qui bénéficieront de ces innovations.

La valorisation et le transfert technologique des avancées de la recherche biomédicale, intégrés dans le système de soins, sont également des axes forts soutenus par la création de l'Agence de l'innovation en santé dans le cadre du plan innovation santé. Simplifier et décroïsonner sont les deux maîtres mots. Le dispositif des bioclusters revêt une importance particulière, en favorisant l'émergence d'écosystèmes publics-privés significatifs en santé. Les sociétés de services et d'innovation pour les sciences de la vie y ont toute leur place. Malgré ces avancées, il reste des défis à relever, notamment en ce qui concerne la formation et les tensions de recrutement. Le Gouvernement travaille sans relâche pour y faire face. L'objectif de notre action est de favoriser, accélérer et industrialiser l'innovation en santé au bénéfice de tous les patients. Les sociétés de services et d'innovation pour les sciences de la vie auront un rôle important dans la réussite des objectifs du plan innovation santé.



**Sylvie Retailleau,
Ministre de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche.**



**Roland Lescure,
Ministre délégué
chargé de l'Industrie**

CONÇU,
PRODUIT
ET RÉALISÉ
PAR

Biolife.entreprises numéro 2
édité par Mulberry Street
10 rue de Penthièvre, 75008 PARIS
siret 823 434 253 00022

www.biolife.entreprises

Le présent numéro est édité
en collaboration avec l’AFSSI

Production et réalisation :
2be.company + Mulberry Street.
Concept & rédaction en chef : Bruno Benchetrit
Design : Mulberry Street
Illustration : Getty Images

2be.company + Mulberry Street 2023
TOUS DROITS RÉSERVÉS - AUCUNE PARTIE DE CETTE PUBLICATION NE PEUT ÊTRE
REPRODUITE OU TRANSMISE SOUS QUELQUE FORME OU PAR QUELQUE MOYEN
QUE CE SOIT, ÉLECTRONIQUE OU AUTRE, SANS LE CONSENTEMENT PRÉALABLE DE
L'ÉDITEUR.

Imprimé en juin 2023 par Colorteam
Dépot légal à parution



BESOIN D'UN MAGAZINE
SUR-MESURE ?
CONTACTEZ-NOUS !

Nous créons des magazines
thématiques de A à Z, pour des
marques, des filières ou des idées.

www.2be.company www.mulberrystreet.fr

À propos de l’AFSSI

L’AFSSI (Association Française des Sociétés de Service et d’Innovation) a été créée il y a 10 ans, comme une 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 très spécialisées ; les grands laboratoires comme les start-ups confient les étapes-clés de leurs travaux à des sociétés spécialisées. L’externalisation de la recherche est bien la conséquence principale de cette mutation de l’industrie ; depuis l’identification d’un lead jusqu’à la mise en œuvre des essais cliniques, aujourd’hui pas un projet de nouveau médicament n’échappe à l’expertise des membres de l’AFSSI. Nos sociétés sont françaises, elles répondent à l’enjeu de souveraineté, d’ancrage sur le territoire. Notre filière est ainsi devenue un maillon essentiel de la nouvelle chaîne de valeur : principal support de terrain

de l’innovation santé, l’AFSSI représente le premier pôle de recherche de France, cumulant 10.000 emplois de haut niveau et 1 milliard d’euros de chiffre d’affaires, avec un potentiel de 300 sociétés. Ce sont elles qui créent les laboratoires de recherche sur le territoire, avec des emplois locaux, recrutant des profils de haut niveau issus de l’université française. La mission de l’AFSSI est de faire reconnaître que sans externalisation d’une grande partie de la recherche, l’innovation santé n’est plus possible. Que l’écosystème biotech ne saurait exister s’il n’avait à sa disposition en France un tissu de Sociétés de Service et Innovation (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.

SOMMAIRE

08 INTRODUCTION
ET ENTRÉE EN MATIÈRE

- p.06 Tribune des ministres madame Sylvie Retailleau, monsieur Roland Lescure
- p.10 Focus
- p.21 Comment les CRO sont devenus piliers de l’innovation santé
- p.24 Le Dr Lise Alter à la tête de l’agence de l’innovation en santé
- p.26 Innovation Santé 2030 - Sept milliards d’euros pour la recherche
- p.28 La nécessaire coordination politique / Lyse Santoro
- p.30 Pour une coordination de tous les acteurs santé / Philippe Berta
- p.32 Les CRO, maillon essentiel / Franck Mouthon
- p.36 BPI France : le cœur de la bataille / Philippe Mutricy
- p.39 La French Care
- p.40 Un point de vue finance / Mounia Chaoui

44 UTILISATION DES ANIMAUX À DES FINS SCIENTIFIQUES :
L’ÉPREUVE DE L’ÉTHIQUE

- p.46 Les modèles animaux en recherche biomédicale / Patrick Hardy
- p.50 La science expérimentale à l’épreuve de l’éthique
- p.52 Marshall Bioresources : le rôle clé de l’éleveur / Cyril Desvignes
- p.56 Le cas ANS Biotech / François Caussade
- p.58 Cynbiose : garantir la souveraineté de la filière française des biomédicaments / Hugues Contamin
- p.62 Gircor : communiquer sur un sujet sensible / Ivan Balansard
- p.66 Oncodesign : la réussite du mix CRO/discovery / Fabrice Viviani
- p.68 Porsolt : nous sommes des explorateurs / Guillaume Froget
- p.70 Syncrosome : la science est un métier de passion / Sandra Robelet
- p.72 Etap Lab : ce que nous faisons est absolument nécessaire / Nicolas Violle

74 SOUVERAINETÉ ET INNOVATION
EN FRANCE

- p.76 Delpharm, acteur innovant / Sébastien Jacquet
- p.78 Réindustrialisation et bioproduction : GTP Bio rattrape le retard français / Eric Devic
- p.80 Clean Biologics : la relocalisation de la production de médicaments / Olivier Boisteau
- p.82 ERBC au cœur d’une stratégie nationale / Christophe Priou
- p.84 Active Biomarkers: comment attirer et développer les talents / Marc Essodaigui

86 INVENTER LES TECHNOLOGIES
DE DEMAIN

- p.88 SynapCell et les biomarqueurs du cerveau, révolutionner la façon de développer les médicaments / Corinne Roucard et Yann Roche
- p.90 Drugabilis : penser développabilité pharmaceutique avant tout / Joël Vacus
- p.94 Altanchim Pharma : nous inventons des solutions techniques et chimiques pour obtenir des molécules qui n’existent pas / Ronan Lebot
- p.96 Vibiosphen, le futur ex vivo / Robin Dumas

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 terme "Contract Research Organisation" désigne l'ensemble des sociétés de services et d'innovation (SSI) 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

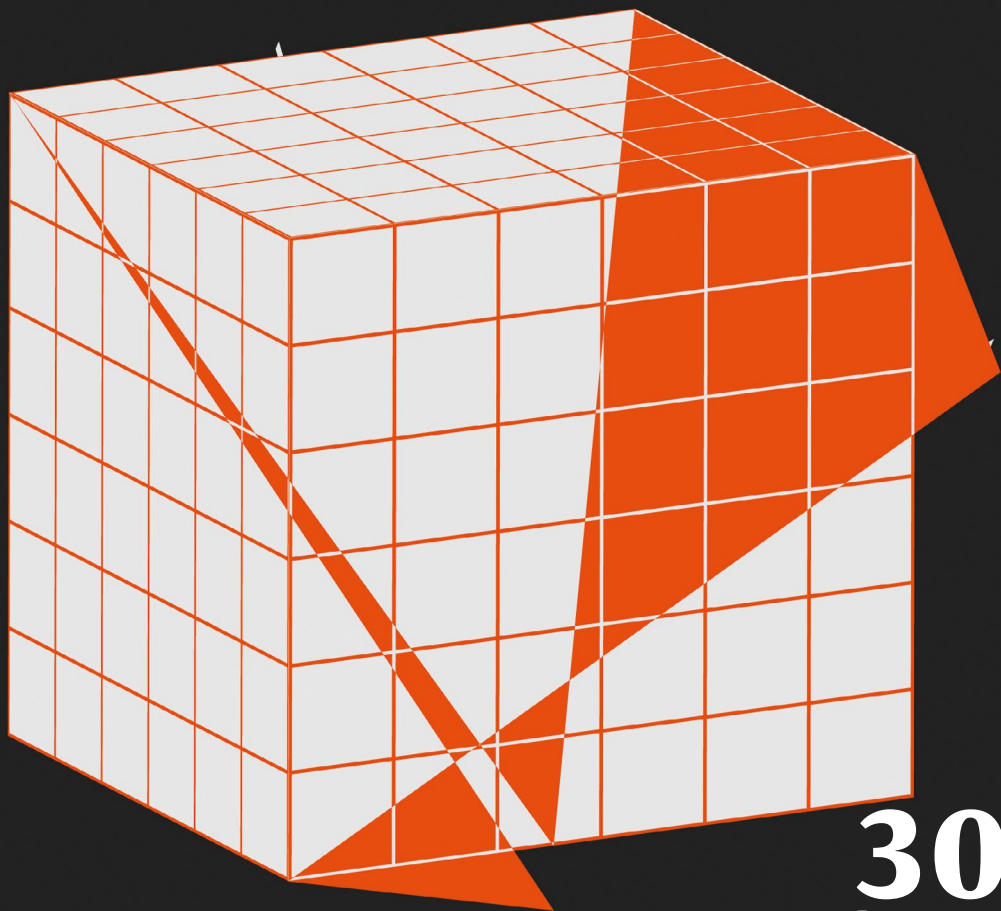
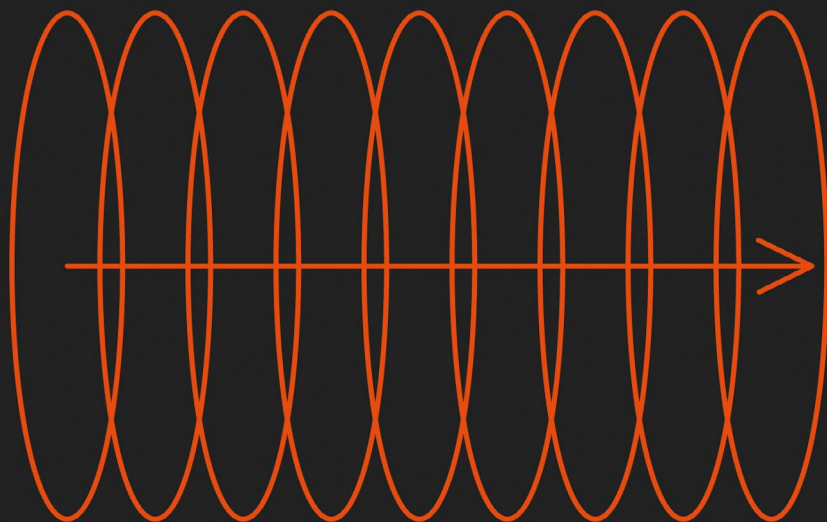
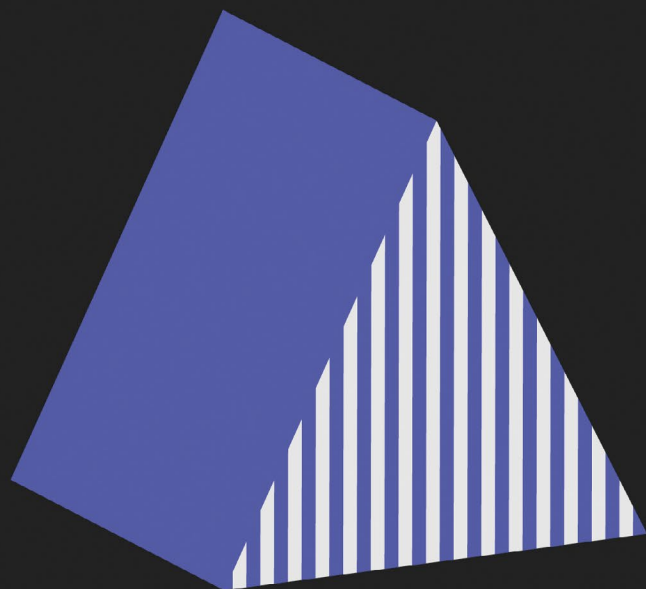
une filière d'excellence française

La création de l'AFSSI (Association Française des Sociétés de Service et d'Innovation) en 2012, fut la réponse formelle en France à la nouvelle structure de l'industrie pharmaceutique dans le monde. Avec l'essor des sociétés de biotechnologies (appelées communément biotechs) comme source stratégique de nouveaux projets pour les industriels (open innovation, licensing ou acquisition), l'externalisation des études précliniques, trop spécifiques et complexes pour être conduites par les biotechs elles-mêmes, vers des sociétés expertes dédiées s'est intensifiée. Les laboratoires pharmaceutiques comme les startups en santé humaine et animale confient aujourd'hui les étapes-clés de leur développement à ces sociétés spécialisées. Créée pour favoriser les échanges au sein du réseau des TPE-PME-ETI françaises prestataires de R&D préclinique et pour porter leur voix auprès des pouvoirs publics et des décideurs, l'AFSSI a rapidement été en mesure de structurer, dynamiser et efficacement représenter cette filière stratégique au regard des enjeux actuels de souveraineté nationale dans le secteur de la Santé.

**1 milliard€
de CA**

**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 (plusieurs années) et très réglementé. Il comprend d'abord une phase de "drug discovery" (la phase de *recherche*), à l'issue de laquelle des "candidats-médicaments" (de *potentiels* futurs principes actifs) sont identifiés.

Suit une phase de recherche et développement préclinique, pendant laquelle les candidats-médicaments subissent nombre d'études très variées (efficacité, pharmacocinétique, toxicité, pharmacologie de sécurité, développement chimique, analytique, galénique, etc.). Les études précliniques aboutissent à la production d'un prototype de médicament utilisable dans les études cliniques précoces pour tenter d'apporter la preuve d'efficacité clinique du candidat-médicament, et à la production d'un dossier de demande d'autorisation d'études cliniques.

Lors des études cliniques précoces, les candidats médicaments sont testés sur l'Homme. Si le candidat-médicament est jugé sûr et efficace, des études cliniques et non cliniques se poursuivent et le médicament sous sa forme définitive est développé aux dosages retenus. Il devra ensuite obtenir une autorisation de mise sur le marché, après examen par les autorités réglementaires compétentes (EMA en Europe et FDA aux USA) d'un volumineux dossier de demande d'enregistrement.

Nombre des entreprises adhérentes de l'AFSSI interviennent principalement dans les phases de la R&D préclinique.

10.000
molécules testées

**Plus de 10 ans sont
nécessaires pour
qu'une molécule
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 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 ».

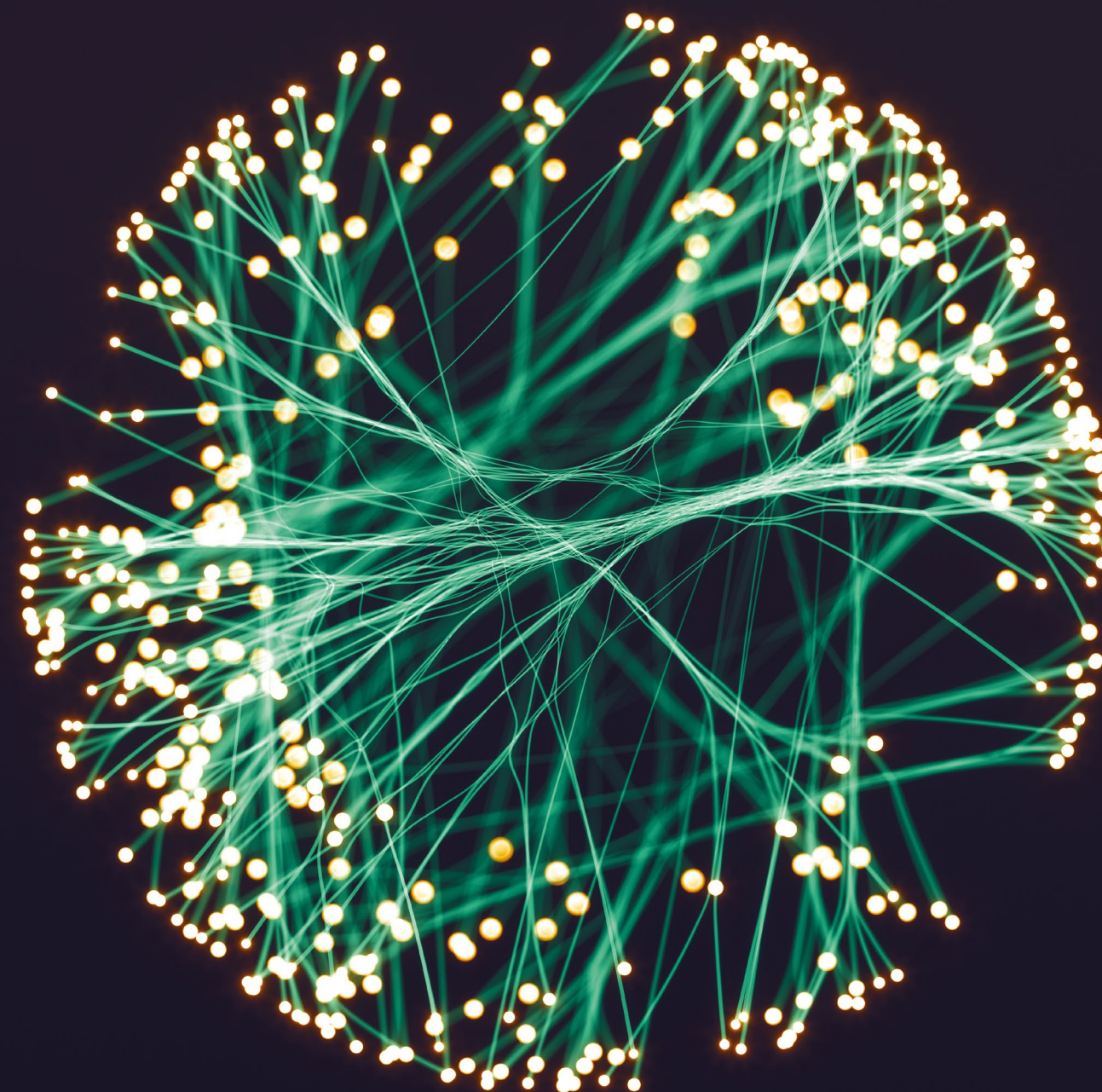
« La probabilité moyenne d'atteindre le marché pour un projet au stade préclinique est inférieure à 5 % pour la plupart des molécules. Ainsi, en moyenne, pour 10 000 molécules synthétisées, seules 100 sont testées et ne donnent ensuite naissance qu'à dix candidats médicaments dont un seul atteindra finalement 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 aspects, 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 capable de développer un médicament, mais aussi de concevoir des études précliniques et des essais cliniques, 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 France de 2020 à 2022, dans le même rapport : « Une science disruptive est la fondation de toute entreprise. Mais toute la chaîne Chimie, Fabrication et Contrôle (CMC : 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 DEVENUES 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 pharmaceutique a dû gérer le paradoxe de développer des produits pour des maladies de plus en plus complexes, tout en réduisant fortement les 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 réduit ses effectifs. 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 structures : 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 startups, les jeunes biotechs, qui sont souvent constituées d'équipes issues de la recherche publique et souhaitant développer un futur médicament sans laboratoire en propre, ce qui les pousse à externaliser leur R&D.

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 des infrastructures techniques, des équipements de pointe et une diversité de compétences que la biotech ne peut 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 du projet accompagné. Elle peut en particulier orienter le positionnement du produit en termes d'aire thérapeutique, de choix et de nombre d'indications à développer en priorité.

L'impact Covid

La crise Covid-19 a mis en lumière cette filière, 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 Covid-19, 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, capable de fournir à l'industrie pharmaceutique et aux institutions publiques un service d'essais cliniques 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 crise sanitaire 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 organismes publics 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 prestataires de R&D précliniques restent transparents, occultés par les sociétés biotechs qui profitent de la mise en lumière de leurs succès cliniques et des volumes de leurs levées de fonds. Sur le terrain pourtant, en France, ce sont plus de trois cents CRO précliniques déployées sur le territoire qui conduisent les études dans leurs laboratoires, avec leurs infrastructures, recrutent des chercheurs, et consolident chaque jour une filière d'excellence qui participe grandement à l'indépendance et à la souveraineté du pays.

Le plan « Innovation Santé 2030 » ambitionne de faire remonter la France 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 ».

Une filière française à reconnaître et à consolider

Les mesures de soutien pour le renforcement de la souveraineté nationale en termes de R&D et de production pharmaceutique (médicament conventionnel et médicament de thérapie innovante) 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 incluant le secteur préclinique dont il est essentiel de comprendre le rôle clé dans la transformation des « concepts pharmacologiques » en « innovations de Santé ».

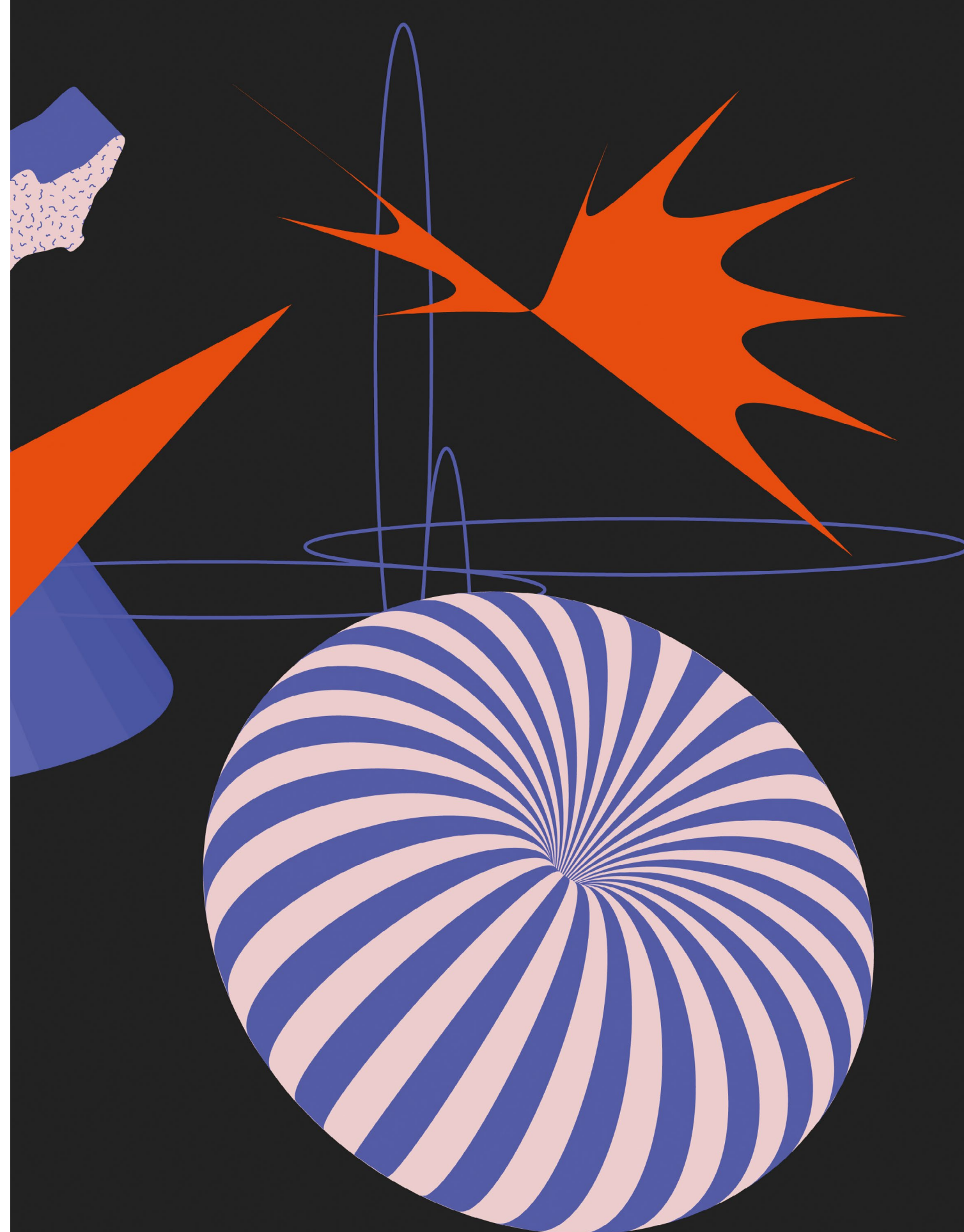
Historiquement, le monde des CRO a toujours été fragmenté, car le modèle économique de ces entreprises est avant tout basé sur le savoir-faire, les outils et méthodologies propriétaires, les technologies ou les modèles innovants. En France, près de 300 entreprises opèrent dans le secteur des

CRO aujourd'hui fédéré par l'AFSSI. Certaines ont une taille importante, mais de nombreuses sont encore de taille modeste. La principale difficulté des CRO est souvent d'atteindre la taille critique qui assurera à la fois la visibilité et la reconnaissance par les clients finaux (y compris à l'international) de la valeur ajoutée d'offres de service souvent très pointues, et une rentabilité suffisante pour pouvoir réinvestir. La récente augmentation des fusions et acquisitions dans la filière laisse entrevoir un début de consolidation.

Une filière à ne pas fragiliser de l'intérieur

L'externalisation de la R&D, notamment préclinique, auprès des CRO est donc devenue un élément clé dans le schéma de l'"Open Innovation", posant ces prestataires comme maillon essentiel de toute la chaîne de valeur. Mais ces entreprises restent fragiles. Les CRO françaises sont sujettes à la concurrence, d'abord au niveau international (les CRO d'Europe de l'Est, d'Asie et d'Inde proposent des services à des prix très faibles), mais aussi parfois au niveau national. L'existence de plateformes et plateaux techniques publics en France, pressés par les financeurs publics d'offrir des prestations de service, notamment en préclinique, pourrait les déstabiliser.

C'est ce que relève Hugues Contamin, président de l'AFSSI : « Nous constatons encore en France une forme de mise en concurrence entre certains acteurs publics et nos PME, alors que nous devrions être complémentaires. Certaines plateformes technologiques, adossées à des organismes publics de recherche reçoivent des aides de l'Etat qui leur donnent encore à l'heure actuelle la possibilité de tenter de se positionner à bas prix sur des marchés ciblés par des membres de la filière AFSSI. C'est une aberration économique (et notre association lutte pour que ces laboratoires et plateformes soient soumises aux mêmes règles comptables que celles imposées aux entreprises), mais aussi une erreur de fléchage. Le développement et la commercialisation ne sont ni les métiers, ni la vocation des académiques. Ces plateformes devraient se concentrer sur ce qu'elles savent faire : la production de connaissances. Nous souhaitons que chacun assume pleinement sa juste place dans l'écosystème, et y reste, au risque sinon de déstabiliser tout l'édifice ! »





LE DR LISE ALTER À LA TÊTE DE L'AGENCE DE L'INNOVATION EN SANTÉ

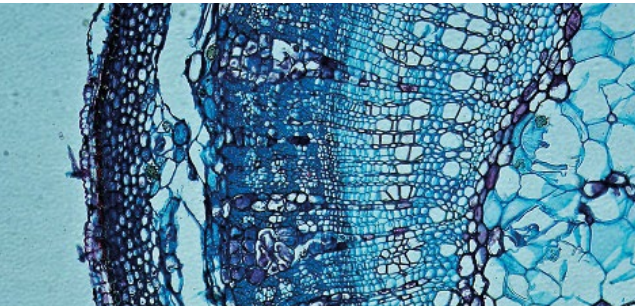
A propos de Lise Alter.

Le 31 octobre 2022, Sylvie Retailleau, ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, François Braun, ministre de la Santé et de la Prévention, et Roland Lescure, ministre délégué chargé de l'Industrie, ont annoncé avec Bruno Bonnell, secrétaire général pour l'investissement en charge de France 2030, la nomination du Dr Lise Alter au poste de directrice générale de l' AIS, lors du comité de pilotage ministériel « Santé » de France 2030. Médecin de santé publique et titulaire d'un mastère spécialisé en économie et gestion des services de santé, Lise Alter a été conseillère médicale « sang, greffe, tissus, cellules » au sein de la direction générale de la santé du ministère de la Santé de 2012 à 2013, puis médecin-conseil à la Caisse nationale de l'assurance maladie jusqu'en 2014. Après quatre années passées au sein du laboratoire Lilly France (2014-2018) au département « accès au marché » puis en tant que manager de la Business Unit oncologie, elle intègre la Direction générale de l'offre de soins du ministère de la santé en 2018 au poste d'adjointe à la sous-directrice du pilotage de la performance des acteurs de l'offre de soins. En 2020, Lise Alter est nommée directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique à la Haute Autorité de santé, où elle coordonne le travail des services pour répondre notamment aux enjeux d'évaluation des tests, traitements et vaccins contre la Covid-19 et met en place une nouvelle organisation de la direction pour faire face aux enjeux de l'innovation. (source gouvernement.fr)

L'Agence de l'innovation en santé, rattachée au secrétariat général pour l'investissement, a été créée pour renforcer et dynamiser la filière santé et faciliter l'accès des patients aux innovations. Le Dr Lise Alter a pris sa direction le 21 novembre 2022 avec plusieurs objectifs : accélérer l'accès aux innovations, retrouver notre souveraineté sanitaire, permettre à la France d'améliorer sa compétitivité et son attractivité en santé.

Le plan Innovation santé 2030

Le volet « santé » de France 2030, « Innovation Santé 2030 », est doté d'un budget de 7,5 Md€ et vise à « mieux vivre », en prévenant les maladies ou la perte d'autonomie, en soignant mieux et en combattant les maladies infectieuses émergentes, à « mieux produire » sur notre territoire les médicaments et dispositifs médicaux dont notre pays a besoin, et à « mieux comprendre » le vivant et les maladies, afin de mieux partager la connaissance des sciences de la vie. Il se concrétisera par des actions pour soutenir l'excellence et faire de la France un leader en matière de produits de santé, renforcer l'attractivité du pays, accélérer les (re)localisations, favoriser l'accès au marché et créer des coopérations solides, productives et pérennes.



Objectif : une France leader européen en innovation santé à l'horizon 2030.

La crise sanitaire Covid-19 avait mis en lumière les risques d'une désindustrialisation, l'importance stratégique du secteur de la santé, mais aussi la capacité du système de soin à se mobiliser en dépit d'un relatif sous-investissement dans la recherche en santé. Elle a surtout conforté l'enjeu d'une santé souveraine pour garantir l'accès aux produits de santé, et la nécessité de structurer nos écosystèmes de recherche et d'innovation. Le président de la République avait annoncé mi-2021 la création de l'Agence de l'Innovation en Santé (AIS) afin de poursuivre les efforts initiés par le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) et activer tous les leviers pour accélérer, simplifier et accompagner le développement, l'évaluation, la production d'innovations dans le domaine de la santé mais aussi les formations sous-jacentes. L'agence est opérationnelle depuis novembre 2022.

L'agence de l'Innovation en Santé est née le 31 octobre 2022, bien après l'annonce du plan France 2030 et des milliards promis pour soutenir l'innovation santé en France. Elle était attendue comme le messie. Y a-t-il enfin un pilote pour présider aux destinées de ce plan ?

LA : « Oui, il y avait déjà un pilote dans l'avion pour le plan Innovation Santé qui a été lancé bien avant notre création, avec les 3 stratégies d'accélération : numérique en santé, biomédicaments et bioproduction, maladies émergentes et menaces NRBC (nucléaire, radiologique, biologique et chimique). Des financements sont déjà distribués. La mission de l'agence est bien plus large que le suivi de ce plan. Elle a surtout une mission de coordination, elle intègre les anciennes équipes liées au plan et recrute une dizaine de personnes en plus, autour de la prospective en santé : l'anticipation des innovations, leur priorisation, et leur intégration dans le système de santé. Cela passe bien sûr par une identification des entreprises qui innovent tout en permettant de repérer les besoins médicaux non couverts et les décliner en priorités de recherche. Tout cela est

partagé de manière inter-ministérielle. D'autres relais sont intimement liés comme la simplification des process administratifs et réglementaires, dans une logique d'accélération des mises sur le marché. L'agence a aussi vocation à s'ancrer dans les territoires et les régions, pour mieux sourcer et accompagner les projets prioritaires. »

Il semble y avoir une surreprésentation en France d'instances qui se prévalent de guider l'innovation santé. C'est très confusant. L'agence a-t-elle un rôle de coordination ?

LA : « C'est un fait, l'écosystème est trop complexe, et c'est une des raisons de la création de notre agence. Pas pour rajouter une couche de complexité, mais pour apporter de la cohérence, de la lisibilité, notamment en coordonnant l'inter-ministériel, de façon à chacun savoir ce que fait l'autre. Ce n'est pas de la substitution aux agences sanitaires, aux agences de recherche, aux incubateurs... C'est de la coordination, connectée au terrain. »

La chaîne globale de valeur de l'innovation santé est très méconnue, notamment d'un monde institutionnel et politique qui prend pourtant des décisions la concernant. Toute la filière pré-clinique, représentée par l'AFSSI, fait état d'un manque de reconnaissance, alors qu'elle est un passage obligé, et qui participe directement à la souveraineté.

LA : « La globalité de la chaîne de valeur en effet est méconnue. Avec parfois 20 ans entre une découverte et son arrivée chez le patient, il est logique que des étapes passent sous le radar. C'est un objectif du plan France 2030 que de mieux connecter les phases amont et aval, nous accompagnerons les porteurs de projet avec la bonne vision globale, y compris s'ils sont en préclinique, avec un plan de développement adapté. »

Le président Macron souhaite une France leader en innovation santé dès 2030, alors que la crise Covid avait mis en exergue les faiblesses de notre industrie du médicament, et de l'innovation santé en général. Cet objectif fait-il partie de vos attributions ?

« C'est un fait, l'écosystème est trop complexe, et c'est une des raisons de la création de notre agence. »

LA : « Le leadership fait partie des objectifs, nous avons les atouts pour y parvenir, et le plan innovation santé 2030 lui-même en est un, au même titre que notre écosystème, nos centres de référence et nos grandes équipes de recherche reconnues à l'international. Nous sommes parmi les leaders mondiaux en matière d'IA. Notre politique de sites aussi, notamment les bioclusters destinés à mieux connecter entre eux tous les acteurs, est un gros levier. »

Les entreprises auront-elles un accès facile à l'agence ?

LA : « Nous serons une agence ouverte ; mais attention, nous ne serons pas un guichet unique, nous sommes seulement 15 personnes à l'agence et nous ne pouvons être un goulot d'étranglement pour les projets ; nous superviserons une centaine de projets en vitesse de croisière. Mes journées sont consacrées à rencontrer des entrepreneurs et à comprendre leurs problématiques. Nous œuvrons vraiment dans une optique de meilleure lisibilité de tous les dispositifs financiers et extra-financiers qui sont à disposition des entreprises. J'ai pris mes fonctions fin novembre 2022, l'équipe sera au complet mi 2023, nous allons bien baliser le chemin d'accès pour arriver jusqu'à nous, dans cette logique d'ouverture. Nous voulons répondre au besoin réel, nous allons faire le tour de France de l'innovation en santé pour rencontrer les acteurs et les relais en région. J'expliquerai bientôt comment les entreprises pourront bénéficier de notre accompagnement, nous créerons un label en ce sens. »

SEPT MILLIARDS D'EUROS POUR LA RECHERCHE

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 messenger», 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'additionner 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 l'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).



LA NÉCESSAIRE COORDINATION POLITIQUE

Entretien avec
Lyse Santoro

D'après vous, « 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 décroisement. »

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 d'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. »

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

Après des études de biochimie et de génétique à Montpellier, Philippe Berta est entré au CNRS avant d'intégrer à Londres une équipe de recherche sur le cancer, qui découvre le gène de la détermination du sexe. En 1995, il est directeur de recherche à l'Inserm à Montpellier et parallèlement porte à Nîmes une entreprise de biotechnologies. Il a aussi créé en 1998 l'Ecole de l'ADN pour initier le grand public à la génétique, succès qui débouche sur un réseau européen. Il monte ensuite une filière universitaire sur les sciences de la vie et, de 2004 à 2007, prend la direction du centre universitaire de Nîmes. Il dirige le master régional de biotechnologie BIOTIN. Il a par ailleurs participé à la création du pôle de compétitivité santé français Eurobiomed qui fédère acteurs industriels et académiques de Nice à Toulouse et y a lancé le projet connu sous le nom IDIL (Institut de l'évaluation du dispositif médical). Il est député Modem de la sixième circonscription du Gard depuis 2017.

Ne pas savoir maintenir dans son pays une recherche en santé de haut niveau, recherche source d'innovations et donc de richesse, a des conséquences multiples et irréversibles à court et moyen terme. En rebond, c'est tout le système éducatif, avec des étudiants sans débouchés, les emplois, les capacités productives et industrielles du pays, la sécurité d'approvisionnement en médicaments, qui sont en danger. Les décisions budgétaires ont bien sûr un rôle à jouer dans la facilitation de la recherche biomédicale en France, mais le politique aussi, notamment dans la réglementation des rapports entre recherches publique et privée. Nous ne pouvons prétendre à produire les thérapeutiques de demain, c'est-à-dire les anticorps, vaccins, thérapies géniques, thérapies cellulaires, cellules CAR-T (nouvelle forme d'immunothérapie), si nous ne pouvons en produire que quelques lots cliniques, sans capacité d'industrialisation qui permette de faire baisser les coûts. Comment donner aux entreprises françaises les armes pour rapatrier la chaîne de production de médicaments en Europe ? Suite à un rapport parlementaire du Sénat et à un rapport de l'Agence nationale de sécurité

POUR UNE COORDINATION DE TOUS LES ACTEURS SANTÉ

Tribune du député
M. Philippe Berta



du médicament, je me suis emparé de cette question, en demandant s'il n'était pas temps de réfléchir à une politique nationale et européenne de relocalisation de la production de médicaments. S'agissant de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, c'est un enjeu stratégique en termes de souveraineté nationale.

Pour l'État, la politique de régulation et de financement des produits de santé est au croisement des préoccupations d'accès aux soins, de préoccupations industrielles, mais aussi de préoccupations financières, la soutenabilité de notre système de protection sociale étant un enjeu crucial pour l'avenir. Or le déshabillage de la France de ses outils de production, depuis les années 1980, rend extrêmement difficile la progression de la biologie dans le pays. Résultat : nous sommes en situation de dépendance, une situation souvent liée au fait que

nous n'avons pas su aider les entreprises au bon moment, ou que nous les avons laissées en concurrence directe avec le public.

Dans cette perspective, et pour garantir à la population le meilleur système de santé, comment peut-on continuer à mener une politique économique du médicament sans associer de façon permanente à cette réflexion et prise de décision le monde de la recherche ? Chercheurs de l'innovation ouverte, patients, experts, industriels... nous devrions avoir en permanence ces différents représentants autour de la table pour réfléchir sur l'évolution du prix des médicaments, et leur modèle économique.

La difficile relation publique-privée

Le partenariat public-privé apparaît encore aujourd'hui comme un problème culturel à la française. Si une première évidence mérite d'être soulevée, c'est la faiblesse de l'implication de la société civile dans les plans, même d'ampleur, des gouvernements. Prenons l'exemple du PNMR 4 (plan national des maladies rares) : je regrette que parmi ceux qui prendront la plume pour le rédiger, on ne compte ni représentant des patients, ni représentant d'industriels, sans qui, il me semble difficile, de parler thérapies et de leur accès.

On a vu à de trop nombreuses reprises combien le public pouvait être le meilleur compétiteur du privé. Prenons l'exemple du séquençage ADN, selon moi impératif pour réduire l'errance en termes de diagnostic en oncologie comme pour les maladies rares, mais dont les coûts d'investissement, de fonctionnement et l'évolution technologique sont incessants. Est-ce vraiment le rôle de l'hôpital d'en assurer la maîtrise ? Il existe de très belles entreprises en France, qui ont de très belles plateformes de séquençage, avec qui nous aurions pu négocier cette partie et ainsi permettre à l'hôpital de se concentrer sur les services hospitaliers en les renforçant humainement sur des sujets comme la bio-informatique et des conseils génétiques. Cela ne s'est pas fait, et c'est bien dommage, car donner l'apanage au public ne contribue en rien au développement industriel. Pourquoi n'avons-nous pas

eu, à l'époque, le réflexe de sous-traiter intelligemment avec nos industriels français, en travaillant bien sûr avec eux à l'informatisation et la confidentialité de ces séquences ? Cela aurait permis de les aider, de les développer, et de rappeler que l'on a besoin d'eux, de leur force économique, de leur création d'emplois. Alors, l'hôpital aurait pu s'emparer des résultats, en faire l'analyse et produire de belles publications. Un exemple parmi tant d'autres de cette incapacité à travailler de façon cohérente, cohésive, complémentaire entre public et privé, lorsque la commande d'État n'opère pas comme l'outil, le levier de développement économique qu'elle devrait être.

France Santé 2030

Alors que se lance l'Agence de l'innovation en santé (volet santé du plan France 2030), les acteurs du secteur espèrent qu'elle agira comme la plateforme de coordination et de simplification qui manque tant à nos institutions. De même, à l'extrémité de la chaîne du médicament, il est à espérer que ce plan s'attaque aussi au retard abyssal de nos capacités de bioproduction de médicament en France.

Ce plan matérialise en tous cas une volonté, donc une prise de conscience. Toutefois, il n'est pas inutile de rappeler que le problème n'est pas seulement budgétaire. Il est aussi culturel. Réindustrialiser la France ne pourra qu'à diverses conditions dont par exemple :
- La formation des acteurs en redonnant de l'appétence pour notre jeunesse pour les métiers scientifiques, techniques, industriels, voire sanitaires.
- En remettant la recherche française en santé à la place que fut la sienne.
- Ou en donnant à nos acteurs industriels les capacités de grandir avec les fonds d'investissement nécessaires.

Les classements parlent d'eux-mêmes. En termes de publications, tous secteurs confondus, la France arrive douzième sur quinze selon l'Observatoire scientifique et technique (OST). Et si l'on se focalise sur les maladies rares et le soin, la production de biothérapies françaises ne pèse que 4% au niveau mondial. La volonté politique actuelle est de devenir leader européen dans l'innovation santé. L'étape de la coordination ne saurait être sous-estimée. Le chantier est grand pour cette belle ambition.

LES CRO, MAILLON ESSENTIEL



**Entretien avec
Franck Mouthon,
Président de
France Biotech**

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 biotechs 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 biotechs » ? 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, préclinique, 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-réglémenté, 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 avons la chance d'avoir un foisonnement d'innovations sur le territoire, plus de 2500 entreprises ! »

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 précliniques 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. »



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

BPIFRANCE : LE CŒUR DE LA BATAILLE

Entretien avec Philippe Mutricy,
Directeur de l'Évaluation des Etudes
et de la Prospective chez Bpifrance



Bpifrance fête ses 10 ans en 2023. La banque a fait briller la tech française à l'international avec la French Tech, elle a supporté les entreprises durant la crise Covid ; elle devient le héraut de l'exportation et de la réindustrialisation de la France... Tout cela en même temps que la construction la banque, déjà un vaste chantier. Si on résume, Bpifrance est donc le cœur battant de l'économie française ?

PM: « En effet, Bpifrance a 10 ans, tout comme l'AFSSI – et nous venons de publier un rapport d'impact sur toutes ces années. Dès 2013, outre la mise en place de la Banque, nous avons démarré très fort avec la French Tech, et déployé des financements considérables pour pousser et soutenir l'innovation... En 10 ans, Bpifrance a aidé 535.000 entreprises, avec 260 milliards d'euros de financement, plus 190 milliards d'assurance-crédit pour l'export depuis 2017. Sommes-nous le cœur battant de l'économie ? En accompagnant toutes les transformations de l'économie et les grandes crises récentes, nous sommes au cœur de la bataille en tous cas. »

Votre grand chantier semble être la réindustrialisation. Mais elle est corrélée à la compétitivité, c'est elle qui avait conduit à cette externalisation industrielle. Mais il semble que c'est la souveraineté qui gouverne ce vaste chantier. Peut-on fabriquer en France et rester compétitif ?

PM: « La réponse est oui, même si elle paraît contre-intuitive. Attention, pas pour toutes les industries. Le textile, dédié à des marchés massifs type grande distribution, est toujours plus compétitif en Asie qu'il ne peut l'être en France ; mais sur les niches à forte valeur ajoutée, c'est ici que ça se passe : le luxe n'a pas été délocalisé, ou très peu ; le textile, c'est aussi un composant, pas simplement une chemisette ; et là, des industries reviennent, nous le voyons. Vous avez du textile dans le cockpit d'un Rafale, par exemple, ou dans le domaine du bâtiment pour remplacer l'acier dans le coffrage du béton. En 2022, Bpifrance a compté 1.900 start-up industrielles. Avec un regard un peu plus Macro : le coût du travail en France est au niveau de l'Allemagne, juste un peu au-dessus de la moyenne européenne. La compétitivité

c'est aussi l'attractivité ; la qualité de la main d'œuvre et des infrastructures compte aussi. La France est un des pays les plus attractifs en Europe sur le critère de la productivité industrielle. »

Le livre de Nicolas Dufourcq « La désindustrialisation de la France » (paru fin 2022 aux éditions Odile Jacob), situe notre désindustrialisation entre 1995 et 2003, années qui ont vu s'imposer la Chine dans le commerce international et les 35 heures en France. Un rapport de cause à effet ?

« La France est un des pays les plus attractifs en Europe sur le critère de la productivité industrielle »

PM: « Oui, le livre aborde le sujet comme un roman policier dans lequel on cherche le coupable. Dans les suspects, on trouve l'entrée de la Chine dans l'OMC et les 35 heures. Mais au final, c'est « tous coupables », il n'y a pas une cause déterminante qui l'emporte sur toutes les autres. La formule de Nicolas Dufourcq c'est « on retrouve tous nos empreintes digitales sur la désindustrialisation du pays ». Le contexte de l'époque n'était pas favorable à l'industrie, avec des utopies d'économie fondée que sur les services ou d'industrie sans usine. Le désintérêt pour les filières professionnelles dans l'éducation, une mauvaise image de l'apprentissage ont compté autant. L'imaginaire était envahi d'une représentation de l'industrie digne du début du XX^e siècle... Les 35h ont probablement plus d'effets sur le rapport au travail aujourd'hui, surtout dans un monde post-Covid, où il est moins perçu comme une source d'épanouissement par une partie croissante de la population. »

Il semble que ce grand « désir pour l'industrie » est tempéré par l'apogée de la société de services dans laquelle nous vivons. N'est-ce pas un vœu pieu ? Dans l'idée, tout le monde adhère à l'idée d'une industrie forte sur le territoire, surtout dans le concept « circuits courts » lié au climat. Bien sûr également à cause de frayeurs dans les chaînes d'approvisionnement qui ont marquées la crise Covid. Mais dans les faits, personne n'a envie d'une usine à côté de chez lui...

PM: « Il y a un gros travail à faire pour rendre l'industrie plus désirable en effet. Comment inciter les jeunes à faire carrière dans l'industrie ? Des efforts importants sont à l'œuvre, notamment autour de l'usine du Futur, avec des expos sur l'usine extraordinaire, des salons comme Global Industries ou encore les tournées « French Fab » de Bpifrance. Quant à l'implantation industrielle en France, il faut avoir en tête que l'essentiel a toujours été à la campagne, dans des petites villes, des territoires ruraux. L'attachement des populations à leur usine locale était très fort. D'ailleurs c'est dans les territoires ruraux que les délocalisations des années 90 ont été le plus mal vécu. C'est compréhensible, tout un écosystème local vivait autour. Donc voir revenir des implantations dans ces mêmes territoires pourrait

« Que les adhérents de l'AFSSI n'hésitent pas à pousser la porte de Bpifrance »

être beaucoup mieux accepté qu'on ne l'imagine. Il faut aussi oublier l'image d'Epinal de l'usine avec son charbon et ses cheminées fumantes... L'industrie d'aujourd'hui est technologique, non polluante, paye bien ses salariés, etc. »

Les entreprises de l'AFSSI supportent un investissement lourd dans des infrastructures nécessaires à la recherche, des laboratoires par exemple. Les biotechs qui innover, et même les grandes entreprises - les Big Pharma qui ont externalisé cette partie – utilisent ces infrastructures. C'est un fait que cette filière participe directement à l'indépendance et à la souveraineté dans le domaine de la santé. Une infrastructure informelle est posée sur le terrain. Presque une approche industrielle dans cette démarche, qui devrait être reconnue et mieux soutenue, par les pouvoirs publics et les financeurs, dont Bpifrance ; c'est une filière stratégique, non ?

PM: « Tout à fait. Dès 2009, un fonds de l'entité précédant Bpifrance (Innobio) était déjà dédié au financement de l'innovation médicale et pharmaceutique. Il existe toujours et a financé de nombreuses pépites. On ne peut pas financer cette filière sans avoir une parfaite connaissance de tout l'écosystème, et de l'incroyable

durée des temps de développement.. 18% de nos aides à l'innovation depuis 10 ans sont consacrées au segment « sciences de la vie ». Pour les adhérents de l'AFSSI, qui ont davantage recours au crédit classique pour des équipements, il faut savoir que le segment « Sciences de la vie » représente 6% de nos crédits d'investissement.. Nous pouvons être co-financeurs sur des projets où les banques sont réticentes. Nous partageons le risque avec elles ; nous pouvons également garantir leurs crédits classiques. Nous proposons aussi un financement pour des investissements à faible valeur de gage : les « prêts sans garantie ».. Toute cette chaîne très en amont dans l'innovation santé, telle que vous la décrivez, nous la suivons, nous sommes vigilants. Nous percevons le digital comme un moyen puissant pour accélérer les mises sur le marché, et nous proposons à ces entreprises des aides à la transition... Que les adhérents de l'AFSSI n'hésitent pas à pousser la porte de Bpifrance ! »

Nicolas Dufourcq a reçu les représentants de l'AFSSI en avril 2022 chez Bpifrance ; la filière est méconnue parce que la chaîne de développement des médicaments, si complexe, passe sous le radar des pouvoirs publics et des media, qui encensent les start-up qui découvrent de nouvelles molécules, en oubliant que derrière cette première idée, il y a entre 10 et 15 ans de développement pour un faire un médicament... Nicolas Dufourcq a convenu que la filière est très morcelée, potentiellement fragile : 300 entreprises, 10.000 collaborateurs, plus d'un milliard de revenus... Faut-il concentrer ?

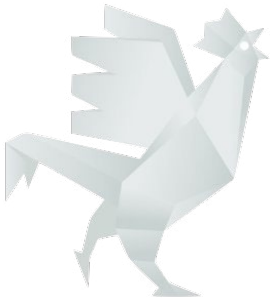
PM: « Nicolas Dufourcq, dans sa tribune de notre étude « 10 ans d'impact », explique que les entrepreneurs ont besoin d'appartenir à une tribu. C'est la première réponse à votre question : pour concentrer il faut d'abord se réunir. Ensuite, faut-il se concentrer en incitant quelques acteurs du secteur à racheter les autres dans des opérations de « build up » ? Nous pouvons aider ceux qui le souhaitent, en apportant du capital. C'est notre métier que d'accompagner les consolidations de filière. Mais on ne fait pas de build-up avec des entreprises de niches expertes, ou dont les métiers sont trop différents. Le tempérament du des dirigeants joue aussi : il faut parfois

attendre un changement de génération. Nous accompagnons - à l'instar de French Tech et French Fab - une initiative French Care pour porter haut l'étendard de l'excellence française dans le domaine de la santé ; peut-être peut-on travailler à quelque chose avec l'AFSSI dans ce cadre-là. Nous mettons en place des accélérateurs aussi, des programmes où une vingtaine de chefs d'entreprise d'une même filière suivent une formation très poussée, durant 18 mois, autour de l'amélioration de la performance, adaptée à leur entreprise, mais dans un cadre collectif. . L'esprit de tribu, toujours... Le taux de satisfaction est de plus de 90%, c'est un dispositif efficace, très motivant. L'AFSSI a vocation à traiter l'ensemble de ses adhérents, pourquoi ne pas imaginer des programmes d'accélération dédiés, par grappe de 20 ? »

Il semble que le moral des entrepreneurs soit au plus bas. Bpifrance représente quasiment leur « service public ». Le rôle des collaborateurs de la banque serait donc aussi celui d'animateurs de la bonne humeur collective ?

PM: « J'aime beaucoup cette question et la réponse est définitivement oui. Elle est ancrée dans les quatre valeurs de Bpifrance - optimisme, volonté, simplicité et proximité. « Permettre aux entrepreneurs d'oser grandir pour servir l'avenir » est notre raison d'être. Cette bonne humeur collective est visible dans les événements que nous organisons tout au long de l'année, plus de 300 par an, avec comme point d'orgue le BIG tous les ans le premier jeudi d'octobre à Paris. Que le moral des entrepreneurs soit au plus bas, ce n'est pas tout à fait vrai selon nos enquêtes. Il y a beaucoup de résilience chez les entrepreneurs, malgré l'enchaînement des crises depuis 2020. La création d'entreprises continue de battre des records, avec plus d'un million de créations par an. Les ambitions de Bpifrance ? Doubler le nombre d'entrepreneurs en France, porter le PIB industriel à 12% (au lieu de 10 actuellement), pour, créer des emplois, garder notre souveraineté et éradiquer le déficit commercial extérieur. Oui notre vocation, c'est bien d'énergiser... »

« Nous accompagnons - à l'instar de French Tech et French Fab - une initiative French Care pour porter haut l'étendard de l'excellence française dans le domaine de la santé. »



LA FRENCH CARE :

UN COQ BLANC POUR FAIRE ÉMERGER DES CHAMPIONS TRICOLORES DE LA SANTÉ

Après La French Tech en 2013, La French Fab en 2015, La French Care s'engage en 2022 pour la promotion et le développement de la filière santé sur l'ensemble du territoire.

Les deux années de crise sanitaire ont prouvé les grandes capacités d'adaptation et d'organisation des acteurs français de la santé ainsi que leur aptitude à créer de nouvelles collaborations. Pour Nicolas Dufourcq, « c'est en décloisonnant les différents secteurs que se révélera plus encore l'énergie collective ». Antoine Tesnière, président du Mouvement de soutien à La French Care, insiste également sur l'importance d'une identité commune.

« Les acteurs de la santé ont besoin de se fédérer, dans toute leur diversité, autour d'une identité reconnue. En réunissant l'ensemble des acteurs de l'écosystème, La French Care favorisera la croissance et le développement de projets innovants, de collaborations entre acteurs, notamment publics et privés, ainsi que de toutes les entreprises de santé », a-t-il déclaré lors du lancement le 17 février 2022.

La filière santé : 6,7% du PIB en 2019

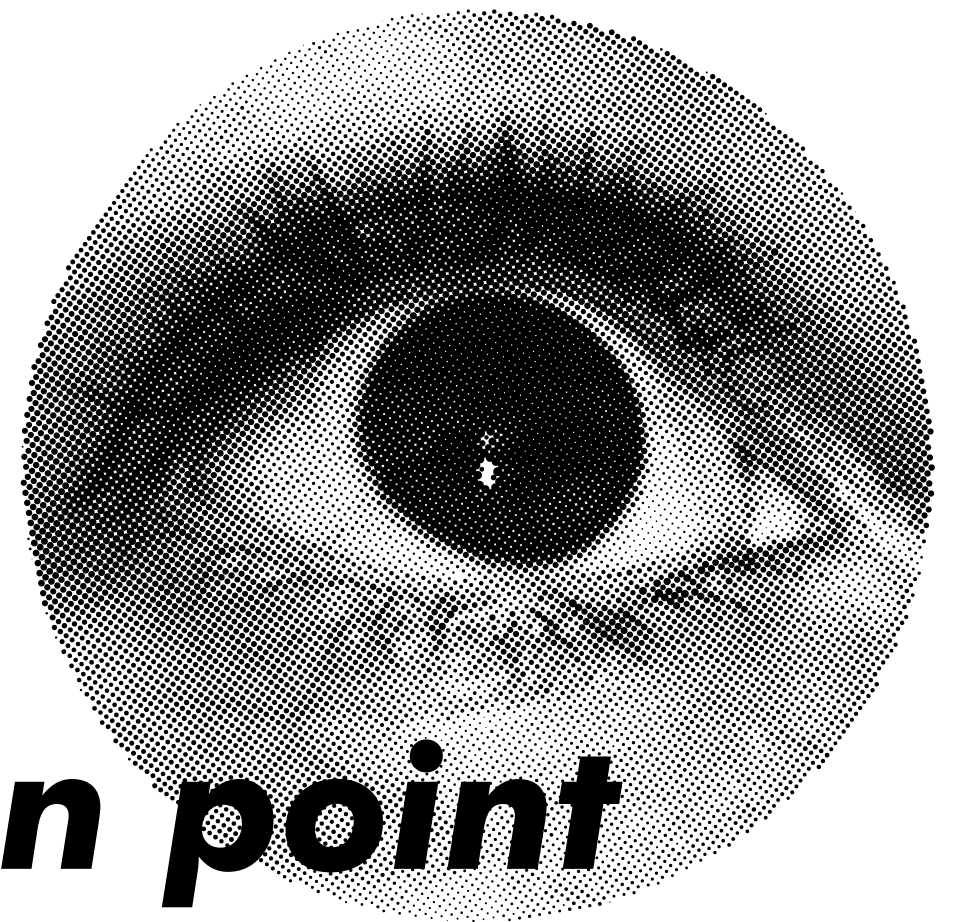
La filière santé pesait 163 milliards d'euros en France en 2019, soit 6,7 % du PIB. Pour soutenir ce secteur majeur, Bpifrance s'allie aux acteurs français

de la santé afin de révéler la richesse de leur écosystème. La French Care a pour vocation de créer des synergies entre toutes les parties prenantes du secteur, composé d'acteurs privés et publics engagés sur tout le territoire. Pour Nicolas Dufourcq, directeur général de Bpifrance, elle est « l'incarnation d'une communauté d'entrepreneurs » qui partage une identité forte et une volonté commune de l'excellence dans le domaine. Symbolisée par le coq blanc, La French Care souhaite faire de la France une force motrice de l'innovation dans la santé.



AMBITIONS POUR LE SECTEUR DE LA SANTÉ

- Favoriser les échanges entre acteurs pour faciliter les partenariats et la croissance
- Participer à la définition et à l'étude de la filière dans toutes ses composantes
- Promouvoir la santé et ses métiers dans toute leur diversité dans une optique d'attractivité des talents
- Créer, accompagner et renforcer des champions français dans tous les domaines de la santé
- Déployer des hubs territoriaux en France pour promouvoir l'excellence française en santé, créer des synergies locales et nationales
- Développer la collaboration entre startups et grands groupes
- Innover dans le financement des entreprises et de la recherche
- Renforcer la connaissance économique de la filière en France



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.

V

ous participez au financement de l'innovation santé via du capital-risque. Vous êtes très actif dans les biotech. 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, une société à capital risque, que nous gérons pour le compte de SHAM, un institutionnel lyonnais du secteur des assurances. Mais nous avons également une activité capital-développement-transmission, avec un fond qui investit dans des sociétés rentables de la santé, et dans lesquelles nous trouvons beaucoup de CRO. Avoir les deux activités, c'est très important pour nous : nous considérons que ces entreprises contribuent à l'innovation : tout d'abord car beaucoup d'entre elles poursuivent une activité de recherche et développement ; ensuite, en étant au service des jeunes biotechs, elles participent au développement de la filière santé en France, au développement d'entreprises pérennes. Le problème des jeunes biotechs, c'est que souvent elles poursuivent par une introduction en bourse aux USA. En faisant cela, leur centre de décision bascule du côté Nord-Américain. En développant une société rentable en France, elle va rester française, elle va grandir ici, avec ses capitaux privés. Nous pourrions réorganiser son 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, le savoir-faire va partir sinon. En développant ce tissu, nous allons conserver les expertises souvent rares de ces entreprises ; avec la possibilité d'en développer de nouvelles, d'améliorer toute la filière. Nous avons tous constaté, durant la crise Covid, que la souveraineté nationale dans le domaine de la santé est un enjeu clé. Nous avons de vraies forces en France pour faire, pour construire, pour développer un tissu fort d'entreprises françaises de santé. Une magnifique infrastructure médicale. De très grands chercheurs en France. Et c'est à nous, également qu'il incombe aussi de préserver cela : en finançant, nous participons à la souveraineté.

On dit des scientifiques qu'ils ne sont pas assez financiers pour être de bons entrepreneurs et des financiers qu'ils ne sont pas assez scientifiques pour comprendre l'innovation santé. Les deux mondes parviennent-ils en fait à 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. Vous avez des scientifiques qui sont des entrepreneurs fantastiques. Je pense, et je constate, 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, non ? »

Un rapport récent de Bpifrance, France Biotech et de Boston Consulting Group mettait en lumière la faiblesse de l'exécution dans les biotech 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 vigilant au respect de toute cette chaîne manufacturing et réglementaire ? Est-ce que vous conseillez les biotech 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. Cela fait 25 ans que j'investis dans le secteur. Au début de ma carrière peut-être, je voyais encore des chercheurs qui voulaient encore tout gérer seuls, qui pensaient que, comme ils avaient fait la recherche et trouvé une molécule intéressante, un lead

intéressant, ils avaient fini ; le reste n'étant plus que de l'exécution facile. Cela n'existe plus. Aujourd'hui, le développement est construit en détail, les gens vont consulter plusieurs CRO, se font une idée avec plusieurs conseils, quel modèle suivre, etc... Les choses sont très abouties. Je n'ai plus cette vision-là. Je ne vois plus de chercheurs académiques démarrant tout seul leur entreprise sans être accompagné par toutes les expertises nécessaires. »

Le monde politique intervient dans l'innovation santé sans comprendre le fonctionnement et le développement des produits de santé, sa complexité. Les CRO, sujet central de notre magazine, sont très peu connus en fait.

MC : « Je suis d'accord avec vous. Et c'est dommage car les CRO français ont très bonne réputation à l'international. Quand vous regardez les chiffres d'affaires, en général, une grande partie est réalisée à l'export ; ce sont des entreprises rentables, qui emploient beaucoup de ressources de haut niveau. Ces entreprises ont la capacité pour construire des leaders. 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 structures vont céder à des étrangers. »

La filière s'estime sous-financée et peu accompagnée...

MC : « Je vois pourquoi. Nous accompagnons deux CRO dans notre portefeuille, Banook et Active Biomarkers. C'est un secteur que nous étudions beaucoup. Ces entreprises, dès qu'elles sont rentables, peuvent faire des opérations de LBO. Elles se développent beaucoup et en général, elles n'ont pas trop de problèmes pour trouver des financements dès qu'elles ont atteint une certaine taille critique. Par contre, les entreprises pas encore rentables ou très peu rentables, qui doivent grossir, n'ont pas d'autre choix que de le faire par palier ; beaucoup d'entre elles doivent développer une nouvelle unité, et elles n'ont pas le business nécessaire pour faire du Capex. Ce n'est pas facile de lever parce qu'elles sont peu rentables, n'ont pas une taille suffisante pour générer un peu de cash-flow. Celles-là auront du mal à se financer : les sociétés capital risque ne mettent pas d'argent puisqu'elles considèrent 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... »

Évoquons le plan innovation santé 2030. Comment allez-vous cohabiter avec les financements qui vont en sortir ?

MC : « Nous allons très vite cohabiter parce qu'il est toujours bon 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. Pour une fois, ce n'est pas un plan pour construire des licornes françaises de la biotech. Il est bien orienté ! Une très bonne idée de l'avoir focalisé en partie sur la bioproduction, avec notamment un doublement de l'emploi dans le domaine, de 10 à 20.000 personnes, la production d'au moins 5 biomédicaments. Trouver une licorne oui, mais aussi 5 ETIs en biotechnologies.

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 que la France a de vraies chances parce qu'il faut 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, on trouve peu d'aides de l'Etat, ni de vraie stratégie étatique pour développer des champions allemands de la santé ; de très belles entreprises là-bas, mais dont l'actionnariat reste essentiellement familial. En France, vu la taille du pays, la culture médicale, le tissu des entreprises, tout est possible. Pour le capital développement transmission, il y a de très belles sociétés, 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 »

« 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. »

Dossier spécial sur l'utilisation des animaux à des fins scientifiques

p.46 Les modèles animaux en recherche biomédicale / Patrick Hardy

p.50 La science expérimentale à l'épreuve de l'éthique

p.52 Marshall Bioresources: le rôle clé de l'éleveur / Cyril Desvignes

p.56 Le cas ANS Biotech / François Caussade

p.58 Cynbiose : garantir la souveraineté de la filière
française des biomédicaments / Hugues Contamin

p.62 Gircor : communiquer sur un sujet sensible / Ivan Balansard

p.66 Oncodesign : la réussite du mix CRO/discovery / Fabrice Viviani

p.68 Porsolt : nous sommes des explorateurs / Guillaume Froget

p.70 Syncrosome : la science est un métier de passion / Sandra Robelet

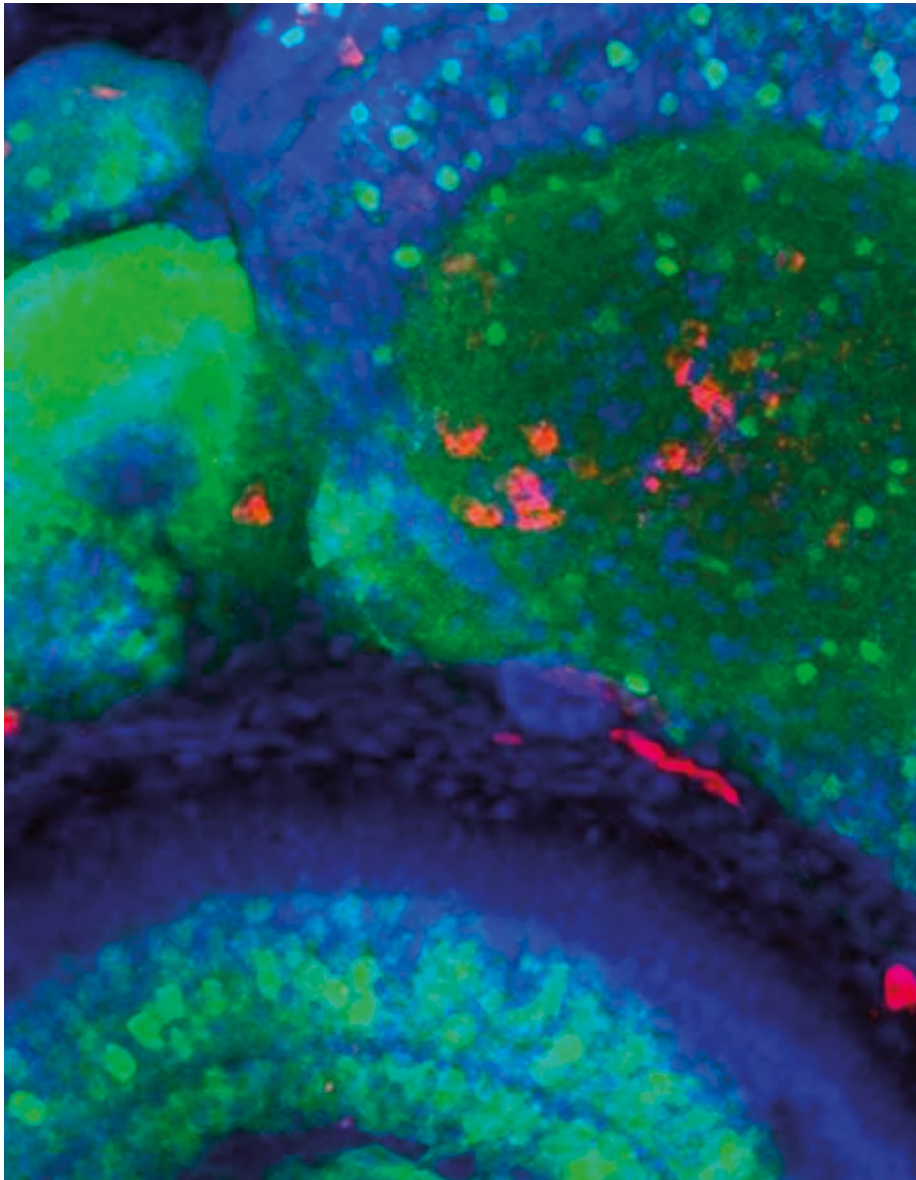
p.72 Etap Lab : ce que nous faisons est absolument nécessaire / Nicolas Violle

L'ÉPREUVE DE L'ÉTHIQUE

LES MODÈLES ANIMAUX EN RECHERCHE BIOMÉDICALE

Article de Patrick Hardy

Patrick Hardy est docteur en médecine vétérinaire spécialisé dans le domaine de la R&D biomédicale. Outre son activité professionnelle de directeur scientifique en entreprise de productions bio-thérapeutiques, il assure au sein de l'AFSSI un rôle d'expert et de conseil dans le domaine du recours à l'animal en recherche biomédicale. Il bénéficie de plus de 40 années d'expérience en R&D pharmaceutique et en CRO, tant en médicament humain que vétérinaire. Dans ce contexte, il a activement contribué au développement et à l'implémentation effective des réglementations et référentiels relatifs à la protection de l'animal et à l'implémentation des 3Rs (Remplacement, Réduction & Raffinement), en particulier en participant aux groupes de travail et associations, au niveau national, européen et international. Il est actuellement membre de la commission nationale pour la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques en tant que personnalité qualifiée proposée par les organisations représentatives du secteur industriel privé.



Le recours aux animaux à des fins scientifiques est une pratique qui accompagne la recherche biomédicale depuis ses débuts. Il est basé sur les similitudes anatomiques, physiologiques et comportementales au sein du règne animal et a permis de nombreuses découvertes et des avancées majeures en matière de compréhension de mécanismes physiopathologiques ainsi que de multiples innovations thérapeutiques (médicaments, vaccins, immunothérapie, thérapie génique, greffes et implants, dispositifs médicaux, techniques chirurgicales...), dont un grand nombre ont été récompensées par un Prix Nobel. Un autre domaine clé est l'évaluation de la sécurité des candidats médicaments précédant l'autorisation de la première administration à l'homme (études précliniques).

L'accès et le recours aux modèles animaux est essentiel à la recherche biomédicale, à ses succès et donc au développement de nouvelles thérapies, ce qui a amené certains pays à le positionner comme "ressource stratégique".

Quel que soit l'objectif et la nature de l'utilisation, le recours aux animaux est soumis au respect d'une réglementation spécifique, basée sur une évaluation éthique préalable suivie d'une autorisation par les autorités, le tout selon les principes des « 3R » et l'application d'exigences réglementaires de soins et d'hébergement très exigeantes, répondant aux besoins physiologiques et comportementaux de chaque espèce. L'Union Européenne possède sans conteste la réglementation la plus exigeante dans ce domaine.

« Les animaux ne sont utilisés que quand tous les autres modèles préalablement utilisés ne peuvent répondre aux questions encore en suspens. »

Il faut rappeler que les animaux ne sont utilisés que quand tous les autres modèles préalablement exploités (modélisations informatiques, puces à ADN, réceptologie cellulaire, structures sub-cellulaires ou cellulaires...) ne peuvent répondre aux questions encore en suspens. En effet, l'homme et les animaux sont des organismes particulièrement complexes où les organes, cellules et fonctions physiologiques interagissent de façon intégrée et régulée par le biais de nombreux facteurs neurologiques et circulants. Une telle complexité ne peut donc être étudiée in fine que dans des organismes entiers, sains ou malades, afin d'en appréhender l'intégralité. C'est le cas dans de nombreux domaines : oncologie, immunologie, maladies infectieuses, neurodégénératives, génétiques, métaboliques, cardiovasculaires, études du microbiote, etc.

Certains éléments récoltés sur les modèles biologiques, non-animaux ou animaux ne sont pas toujours transposables directement à l'homme. Ce constat conduit à au moins deux implications :

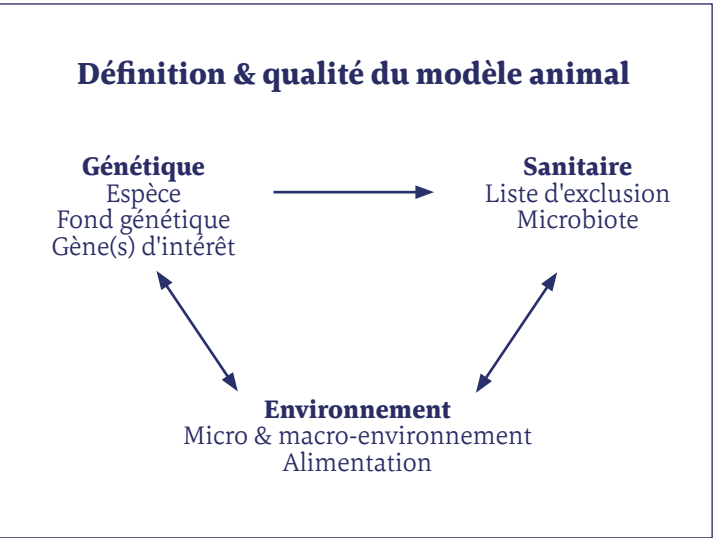
- D'abord de pouvoir analyser et comprendre la cause de ces différences d'origine génétique et de leur traduction en réponse physiologique, afin d'accroître la connaissance des mécanismes impliqués et de les utiliser pour développer de nouvelles pistes de thérapie (des exemples parlants sont d'une part la résistance de certaines lignées de souris consanguines ou de certaines espèces à des agents infectieux viraux ou bactériens très pathogènes pour d'autres souches

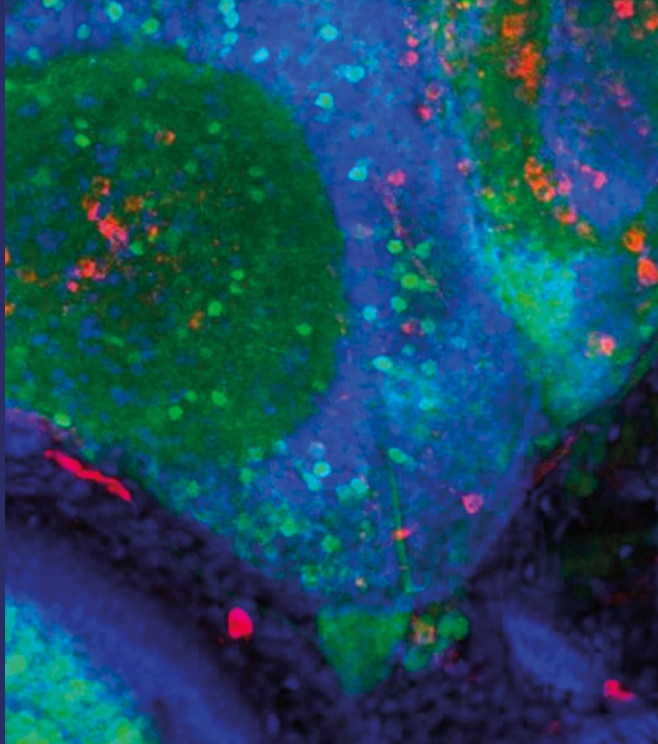
ou espèces, et, d'autre part la variabilité d'expression de déficiences génétiques selon le « background » génétique d'un individu, donc d'interactions entre les gènes concernés).

- Ensuite, de poursuivre une amélioration continue de la définition, du choix et de l'utilisation performante des divers « modèles biologiques » disponibles, dont les « modèles animaux », selon les principes éthiques qui leur sont applicables.

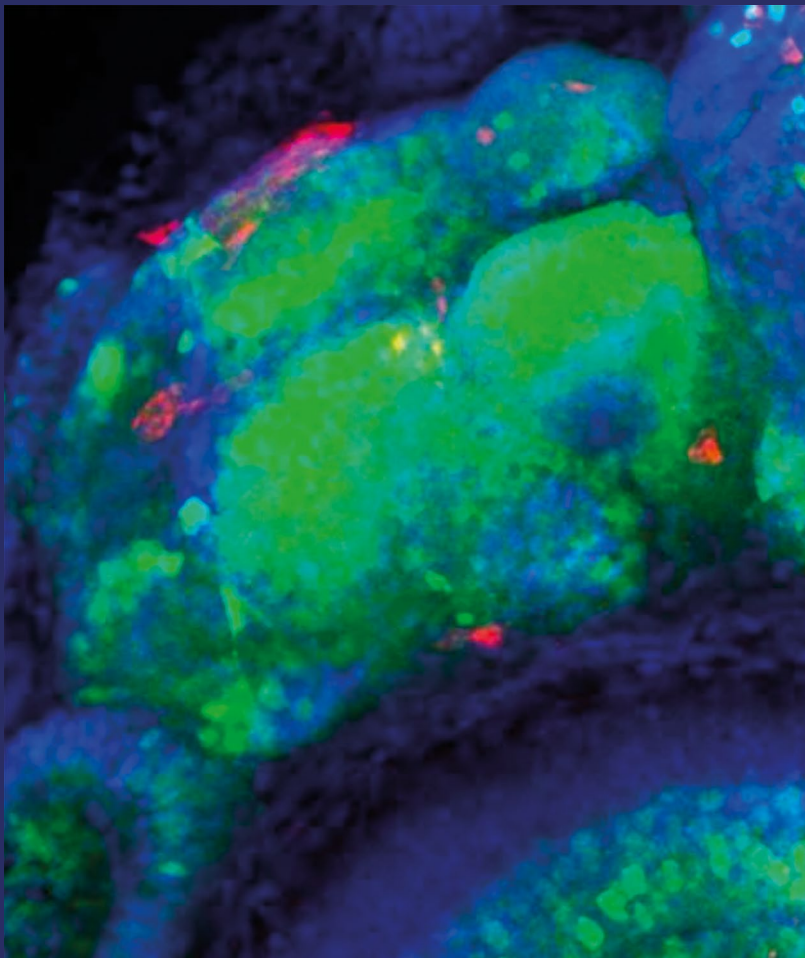
On définit un « modèle d'étude » comme un système retenu et développé pour étudier un processus donné et travailler sur des simulations à des fins de prédiction. En recherche biomédicale, un « modèle animal » est donc un système complexe d'étude biologique, par exemple un modèle murin génétiquement modifié, conçu et parfaitement défini pour répondre spécifiquement à une question ou étudier un processus de nature physiopathologique ou des approches thérapeutiques, dans le but d'appliquer les réponses apportées à d'autres organismes (l'homme ou une autre espèce animale). La toute première étape consiste à définir précisément les objectifs précis de toute étude envisagée. Le schéma suivant en illustre les composantes.

Malgré le progrès des méthodes alternatives, les « modèles animaux » restent encore indispensables





« La compréhension et le traitement de nombreuses pathologies restent dépendants de la disponibilité et de la qualité des modèles animaux. »



« Malgré le progrès des méthodes alternatives, les modèles animaux restent encore indispensables. »

pour étudier les causes et processus des maladies humaines et animales et leurs traitements (évaluation d'efficacité et sécurité). Certains d'entre eux permettent ce type d'études à un stade où les études sur l'homme sont irréalisables. Par exemple, en recherche vétérinaire, des «modèles rongeurs» permettent de faire de même au bénéfice des espèces animales ciblées par les travaux de recherche en cours.

Comme évoqué plus haut, les caractéristiques d'une espèce ne sont jamais tout à fait identiques à une autre, ce qui implique de définir très précisément à quelle question doit répondre le modèle animal. Pour un processus physiopathologique, il peut être nécessaire de le définir au niveau moléculaire. Quand la question est complexe, il est nécessaire de recourir à plusieurs modèles ou à différentes approches expérimentales : l'exemple le plus connu est celui de l'évaluation de la sécurité du médicament qui requiert différents types d'études sur plusieurs modèles non-animaux ou animaux, par exemple les études dites ADME (Absorption Distribution, Métabolisme, Excrétion), de pharmacocinétique, de pharmacologie

de sécurité (cardiovasculaire, respiratoire, immunologique, du système nerveux central...), dont les résultats constituent un « puzzle » dont chaque pièce apporte sa contribution au dossier de sécurité du médicament. On attend de ce type d'approche une « valeur prédictive » élevée, proche des résultats qui seront observés sur l'homme.

Il existe différentes catégories de « modèles animaux » utilisables selon les besoins :

- les modèles dits « physiologiques » basés sur les caractéristiques intrinsèques de l'espèce concernée, en l'absence de toute pathologie spontanée : par exemple le lapin en études de sécurité visant le développement fœtal.

- Les « modèles de pathologie humaine » visant à reproduire les processus pathologiques qui doivent être investigués. On distingue les modèles « isomorphiques » (ciblés sur la reproduction de symptômes et de lésions cliniques) et « homologues » (conçus pour reproduire un processus causal de maladie).

Aucun modèle animal ne peut entièrement reproduire tous les aspects d'une pathologie humaine donnée. Il

convient donc de sélectionner le ou les modèles requis, en faisant appel à de multiples voies qui incluent, principalement chez les rongeurs, les différentes techniques de modification génétique.

En conclusion, deux axes d'amélioration continue doivent continuer à retenir notre attention :

(i) l'implémentation sans faille des principes 3Rs et de bien-être animal, tout en intégrant de façon tout aussi rigoureuse une exigence forte du bénéfice attendu lié au recours aux «modèles animaux» en matière de santé publique, en réponse au devoir éthique de poursuivre le développement de nouveaux traitements

(ii) continuer à développer et à améliorer en parallèle la qualité, la pertinence et la sélection des modèles si possible alternatifs et si besoin animaux pour développer notre compréhension des interactions subtiles et complexes en jeu.

La compréhension et le traitement de nombreuses pathologies restent dépendants de la disponibilité et de la qualité de l'ensemble de ces modèles d'étude : cancers, maladies métaboliques, neurodégénératives, génétiques ou infectieuses émergentes, résistance aux antibiotiques... pour n'en citer que quelques-uns.

Article de la rédaction

LA SCIENCE EXPÉRIMENTALE À L'ÉPREUVE DE L'ÉTHIQUE

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.

« C'est un changement de pratique énorme »

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 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

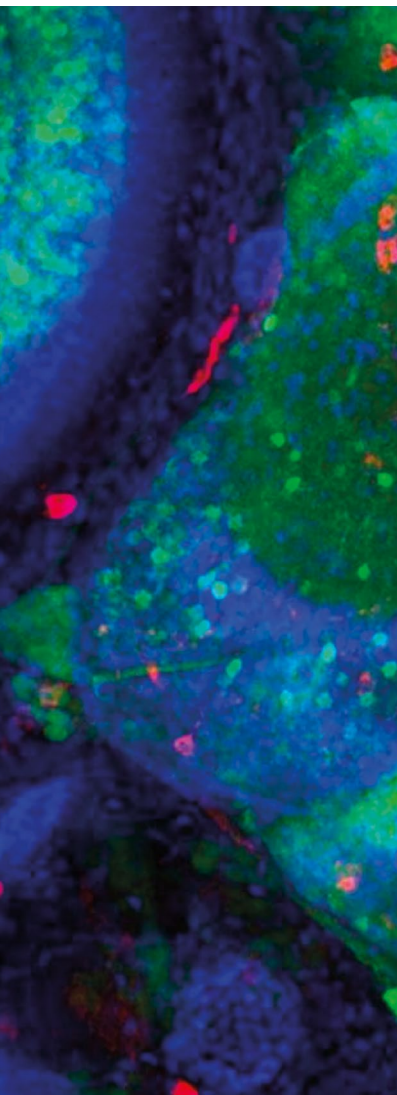
« Le principe des 3R répond à une volonté de valoriser le bien-être des animaux, mais la finalité est-elle de ne plus avoir à utiliser ces animaux ? »

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 ».



MARSHALL BIORESOURCES : LE RÔLE CLÉ DE L'ÉLEVEUR

Entretien avec Cyril Desvignes
Vice Président Europe

« En préambule de cet entretien, je souhaiterais apporter les informations suivants afin que le lecteur puisse comprendre, en dehors de toute polémique caricaturale, le champ d'application de notre activité. La France est un des pays leaders dans la recherche biomédicale et le développement de nouveaux médicaments et vaccins, et notre travail en France, nous le verrons, est essentiel au progrès de la médecine humaine et animale. En tant qu'éleveur d'animaux pour la recherche, nous sommes soumis à la réglementation européenne sur la protection des animaux qui compte parmi les plus exigeantes au monde (Directive 2010/63/UE). Dans ce cadre, nos installations sont inspectées régulièrement par les autorités vétérinaires qui veillent aux normes d'hébergement et au respect du bien-être animal. L'utilisateur a l'obligation de se fournir dans des centres d'élevage agréés, comme cela est notre cas. Cette exigence est essentielle pour garantir les meilleurs résultats en recherche et éviter ainsi d'élever des animaux inutilement. Enfin, aucune étude ne peut être menée légalement avec des animaux s'il existe une alternative. »

Pouvez-vous présenter l'entreprise Marshall BioResources, ses principaux marchés et ses champs de compétences ?

« Marshall BioResources est une entreprise familiale américaine créée en 1939 appartenant toujours à la famille Marshall. Nous sommes leader mondial dans l'élevage de carnivores utilisés en recherche (chiens, chats et furets) avec environ 500 collaborateurs répartis entre l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Asie, et des centres opérationnels aux Etats-Unis, en France, en Angleterre et en Chine. Nous fournissons des animaux, principalement le chien Beagle, à des établissements de recherche préclinique afin de tester, comme la loi l'exige, de nouveaux médicaments avant leur utilisation dans le cadre des essais cliniques sur des volontaires pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Nous fournissons

également des établissements de recherche vétérinaire qui développent des médicaments destinés aux animaux de compagnie. Nous sommes aussi actuellement en train de nous développer dans les activités de CRO dédiées au développement des médicaments vétérinaires. A ce titre, nous avons récemment investi dans des sociétés en France, que nous considérons comme un des derniers pays en Europe à avoir encore une véritable filière dans le domaine. »

Quel a été le premier domaine d'activité de Marshall BioResources ?

« À l'origine la société a été créée par Gilman Marshall, vétérinaire qui élevait des furets après avoir été contacté par des sociétés pharmaceutiques pour se fournir dans le cadre de leurs recherches sur le développement d'un vaccin vétérinaire. Percevant la mise en place

des règles internationales sur la sécurité du médicament, il s'est lancé dans l'élevage canin en 1962. Les facteurs clés du succès étaient pour lui : la qualité génétique, sanitaire et comportementale, avec le bien-être animal comme principale valeur de l'entreprise. Ces valeurs ont perduré et sont toujours au centre de nos préoccupations. Aujourd'hui, cette exigence de qualité reconnue au sein de la communauté scientifique internationale, a fait du Beagle Marshall une référence mondiale comme modèle in vivo dans des études précliniques. »

Dans la chronologie, l'utilisation des animaux a d'abord été une demande des pouvoirs publics afin de sécuriser les médicaments, et pas une volonté propre des laboratoires de recherche pour améliorer l'efficacité des molécules.

« Si vous n'avez pas un modèle animal stable, le seul moyen de garantir la validité de votre résultat est de reproduire plusieurs fois l'étude . »

« En effet, c'est un commentaire extrêmement important. Les instances de santé ont établi des règles internationales qui imposent à l'industrie pharmaceutique de tester chaque candidat médicament au minimum sur deux espèces de mammifères, une rongeur et une non rongeur afin de garantir leur sécurité. L'utilisation des rongeurs représente plus de 70% des animaux utilisés en recherche suivant les statistiques produites par la Commission européenne. Les non rongeurs concernent principalement le primate et le chien. Même si ces espèces représentent moins de 0,5% des animaux utilisés, ce sont celles qui focalisent le plus l'attention des opposants à l'expérimentation animale. »

Pourquoi les pouvoirs publics ont-ils rendu l'utilisation des animaux obligatoire en première instance ?

« Tout simplement pour protéger le patient. Cette réglementation est apparue suite aux accidents thérapeutiques dramatiques du début du XXème siècle. A titre d'exemple tristement célèbre, celui de la Thalidomide, qui était un sédatif anti-nauséeux destiné notamment aux femmes enceintes, et qui a engendré des milliers d'avortements et de malformations chez les enfants. Quand on a repris la molécule pour la tester notamment sur des lapines gestantes, on a mis en évidence des effets tératogènes chez les lapereaux, démontrant ainsi la pertinence prédictive du modèle animal. Ces événements ont initié la mise en place de protocoles d'études de toxicologie et de pharmacologie, imposées par les États.

Le Beagle occupe une place particulière dans la recherche médicale. C'est un mammifère carnivore dont la physiologie et les propriétés anatomo-fonctionnelles sont très proches de celles de l'homme. En tant qu'animal domestique, il partage le même environnement, est exposé aux mêmes agents chimiques et aux mêmes stress. Le chien développe ainsi de manière spontanée de nombreuses maladies similaires aux affections humaines. Avec le séquençage de son génome en 2005, il est devenu un véritable modèle en pathologie

comparée, pour l'étude de maladies humaines. Pour les vétérinaires, il est aussi un patient susceptible de bénéficier en retour des avancées qu'il permet chez l'homme. »

Où en est l'efficacité de la recherche aujourd'hui face aux nombres d'animaux utilisés rapportés au nombre de molécules mises sur le marché ?

« Aujourd'hui, plus de 90% des molécules testées chez l'animal ne passent pas les différentes étapes de validation, parce qu'elles sont dangereuses, inefficaces ou beaucoup trop chères à développer. C'est une réalité souvent avancée par les activistes pour dire que ces études sont réalisées inutilement car non efficaces. Mais ce qu'ils oublient de dire, c'est que les molécules qui passent ces étapes en étant testées chez le chien, sont sûres à plus de 96% chez l'Homme. Maintenant, imaginez ce qui se passerait si ces molécules étaient testées directement chez l'humain comme ils le suggèrent. Sachez que 22 des 25 médicaments les plus prescrits dans le monde pour traiter des maladies dans les domaines de la douleur, la cardiologie, le diabète, la cancérologie ou le système nerveux central, ont été développés en utilisant le chien, et sauvent des millions de vie. Du côté vétérinaire, tous les vaccins et les antiparasitaires ont été testés sur le chien avant de pouvoir en faire bénéficier nos animaux de compagnie. »

Pensez-vous que l'industrie a une meilleure maîtrise de l'utilisation de l'animal ?

« Je le pense sincèrement. Ayant été chercheur et utilisateur il y a plus de 20 ans, je le constate en visitant les centres de recherche de nos clients et en observant les évolutions de comportement qui ont eu lieu au sein des équipes que je rencontre. »

Quelles en sont les raisons ?

« D'abord l'avancée des connaissances et l'accumulation des données statistiques au niveau mondial. Puis la réglementation européenne avec l'outil législatif le plus avancé au monde pour encadrer l'expérimentation animale

et intégrer la prise en compte du bien-être animal (Directive EU/63/2010), avec la mise en place de la règle des 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner), des comités éthiques et des structures en charge du bien-être animal. Aujourd'hui, aucune étude sur l'animal ne peut être engagée si vous n'avez pas démontré sa valeur ajoutée, obtenu l'accord du comité d'éthique dont relève l'établissement de recherche, et l'approbation du ministère de la recherche.

Mais il y a aussi une autre raison que l'on oublie toujours et qui joue un rôle primordial sur la qualité des résultats obtenus dans les études et leurs reproductibilités : c'est le rôle de l'éleveur. Marshall, en garantissant un élevage de Beagles de très haute qualité avec des paramètres comportementaux, physiologiques et génétiques stables, a permis de réduire le nombre d'animaux utilisés en recherche. En effet, si vous n'avez pas un modèle animal stable, le seul moyen de garantir la validité de votre résultat est de reproduire plusieurs fois l'étude afin d'obtenir un résultat statistiquement valide, ce qui entraîne d'utiliser plus d'animaux. Enfin, en rachetant plusieurs centres d'élevage en Europe, Marshall, grâce à son expérience, a contribué à une meilleure gestion de ces élevages, amélioré leur bien-être et mis en place des accords avec des associations nationales afin de remplacer nos Beagles non utilisés dans des familles d'accueil. »

Au cours des dernières années, le public s'est de plus en plus préoccupé du bien-être des animaux et s'est davantage concentré sur les considérations éthiques dans la recherche. Cela a conduit à un changement d'attitude général, de nombreux pays interdisant désormais dans certains domaines l'expérimentation animale en introduisant des réglementations plus strictes. Comment avez-vous accueilli, à Marshall BioResources, ce changement de perception dans les dernières décennies ?

« Nous sommes bien conscients de l'évolution des mentalités dans les pays occidentaux. Nous pouvons tout à fait

comprendre l'émotion de l'opinion publique vis-à-vis de nos activités mais encore une fois ne perdons pas de vue la seule finalité qui anime la communauté scientifique : améliorer la santé des populations et de nos animaux. En revanche, interdire l'utilisation des animaux à ce stade des connaissances signerait l'arrêt de la recherche médicale en Europe, poussant les innovations à se faire dans des pays bien moins regardants sur le bien-être animal. Lorsque l'on demande à la recherche d'arrêter l'utilisation des tests sur les animaux, on se pose rarement la question d'arrêter de bénéficier des progrès scientifiques et des nouveaux traitements obtenus grâce à l'utilisation de ces animaux. Un pays qui souhaite l'arrêt des élevages d'animaux pour leur utilisation en recherche, demande rarement à ses concitoyens d'arrêter aussi d'utiliser les médicaments innovants qui ont été développés pour les soigner. En d'autres termes, on peut faire ces tests chez les autres, mais pas chez nous. N'est-ce point là une part de cynisme ! D'autre part ceci entraînerait alors un risque réel de perdre notre souveraineté dans la gestion de notre santé publique, comme cela s'est passé avec la Chine pendant la pandémie de la COVID. »

On parle souvent d'opposition entre modèles animaux et alternatifs, mais à mesure que la rédaction de ce magazine s'intéresse à la question, nous découvrons que les méthodes alternatives reposent très souvent sur les résultats obtenus par les modèles animaux. Le futur réside-t-il dans une démarche compréhensive et complémentaire de ces approches ?

« Si vous voulez développer les méthodes alternatives de demain, il faut avoir accès aux modèles animaux d'aujourd'hui. Il est très clair qu'il ne faut pas chercher à opposer le modèle animal au modèle alternatif : ce n'est tout simplement pas crédible. Ils sont complémentaires. Un organisme vivant humain de 70 kg est composé de plusieurs centaines de milliards de cellules, constituant plusieurs organes, interagissant avec une flore elle-même composée de milliards de cellules bactériennes. Dans chaque cellule, à chaque seconde, se déroulent quelque cent mille réactions chimiques. Et tout cet ensemble complexe est lui-même conditionné par la pression environnementale (émotionnelle, alimentaire, climatique...). Nous sommes

donc bien plus complexes qu'un amas de cellules dans un tube à essai, ce qui explique les difficultés pour développer des modèles alternatifs et mimer le comportement d'une molécule dans l'organisme. Je vous donne un exemple : le traitement de la maladie d'Alzheimer. Comment pouvez-vous évaluer in vitro l'impact d'un médicament ciblant le cerveau sur le comportement ou l'apprentissage ? Seul un animal aujourd'hui le permet. Ainsi, même si ces méthodes alternatives démontrent un réel potentiel de diminution du nombre d'animaux (principalement les rongeurs) dans le screening de molécules, aucune n'est actuellement en mesure de remplacer complètement l'utilisation des souris, des chiens ou des primates. Et ceux qui travaillent à les développer sont les premiers à le dire.

Il est donc important de bien comprendre que lutter de façon dogmatique et sans argument scientifique contre l'utilisation de l'animal dans la recherche, c'est ralentir le progrès thérapeutique et prendre le risque de dépendre d'autres pays pour l'accès aux futurs médicaments innovants. »

En 2010, la directive européenne 2010/63/UE, destinée à encadrer l'expérimentation animale en Europe, fixait comme objectif ultime le «remplacement total des procédures appliquées à des animaux vivants [...] dès que ce sera possible sur un plan scientifique ». Pouvez-vous nous dire quels sont les risques d'un trop grand différentiel des réglementations entre Europe et reste du monde ?

« L'Europe est le seul continent à avoir inscrit l'objectif d'arrêter l'utilisation de l'animal dans la recherche. La Commission Européenne a été en revanche très claire en disant qu'en l'état actuel des données scientifiques, il était impossible d'y parvenir sans mettre en danger nos populations et notre environnement. L'Europe se positionne de manière ambitieuse comme le futur leader des méthodes alternatives, mais elle n'y arrivera pas si la recherche n'a pas accès à ces modèles animaux de référence comme nous l'avons démontré précédemment. Le constat sera le même en ce qui concerne le plan ambitieux de notre président Emmanuel Macron, de faire de la France un leader dans l'innovation du médicament. Je pense

qu'il est important qu'un débat apaisé et constructif existe, qu'il faut en effet continuer à investir sur ces nouvelles technologies, qu'on les développe, bien évidemment, et qu'il faut accompagner cette transition plutôt que d'opposer les méthodes alternatives aux modèles animaux. Si nous devions stopper nos élevages en France, aucune de ces ambitions ne serait réalisable. »

Quel rôle la société Marshall pense-t-elle tenir dans ces grandes évolutions ?

« Chez Marshall nous sommes bien conscients du bénéfice que vont apporter les méthodes alternatives pour réduire l'utilisation de l'animal et nul ne s'y oppose. Mais à ce stade des connaissances, il est utopique et dangereux de faire croire qu'elles peuvent totalement remplacer l'utilisation des animaux.

Notre activité reste donc essentielle pour continuer à innover dans le traitement des maladies humaines et animales. Pour remplir cette mission clé, il est indispensable que nous continuions sereinement notre activité, tout en cherchant à faire progresser nos pratiques dans le domaine du bien-être animal.

Notre objectif est aussi d'intégrer ces nouvelles technologies dans le développement de nos activités d'études en santé animale, pour continuer à être un partenaire majeur dans cette filière.

Nos gouvernants ont un rôle important à jouer pour nous soutenir et nous aider à poursuivre notre activité s'ils veulent que la France puisse conserver son leadership dans l'innovation médicale.

Enfin pour couper court aux campagnes de désinformations dont nous sommes tous victimes, je plaide pour que la communauté scientifique, avec l'aide de médias suffisamment sérieux, fasse plus de pédagogie pour permettre au grand public de comprendre pourquoi l'expérimentation animale reste, encore aujourd'hui, indispensable au développement des médicaments. »

« Marshall, en garantissant un élevage de Beagles de très haute qualité avec des paramètres comportementaux, physiologiques et génétiques stables, a permis de réduire le nombre d'animaux utilisés en recherche. »

LE CAS ANS BIOTECH

C'est en 2006 que François Caussade, Docteur en Pharmacie, a rejoint l'Auvergne pour créer ANS Biotech, société prestataire de services experte dans la recherche et développement de nouveaux analgésiques. C'est ici qu'il rencontre le Professeur Alain Eschalié avec lequel il fonde le cluster d'excellence Analgesia Partnership, intégré depuis dans l'Institut Analgesia, première fondation de recherche dédiée à l'innovation contre la douleur en France. « Après vingt-cinq années passées dans l'industrie pharmaceutique en région parisienne, je voulais entreprendre dans mon domaine de compétence, la recherche sur la douleur, et de préférence dans une ville de province en pointe sur l'innovation. Le choix de Clermont-Ferrand s'est imposé naturellement et s'est révélé fructueux : en créant ANS Biotech, j'ai été accueilli à bras ouverts par les structures hospitalo-universitaires impliquées dans la recherche sur la douleur, ce qui a permis à l'entreprise de prendre rapidement son envol. »

Entretien avec François Caussade autour de l'ALGOGram™



« Depuis 10 ans, nous avons fortement œuvré pour réduire le nombre d'animaux utilisés. »

« Sur le créneau de la douleur, nous avons une offre unique au monde et une notoriété internationale, 90% de notre revenu est généré à l'export. »

FC : « Nous étions confrontés dans le passé à des demandes récurrentes de clients qui voulaient nous faire tester des produits antalgiques en screening *in vivo*. Cela induisait une importante consommation d'animaux et un coût prohibitif, sans parler du temps de réalisation des études. L'objectif a donc été de concevoir une approche originale en matière d'expérimentation animale destinée à répondre aux enjeux de réduction et d'optimisation de l'utilisation de l'animal de laboratoire. Comment éviter les études inutiles ? Comment réduire le nombre d'animaux utilisés à des fins scientifiques ? ANS Biotech a répondu à ces questions en imaginant une solution de screening *in vivo* permettant d'établir le profil analgésique de produits d'origines diverses (petites molécules, extraits végétaux, probiotiques, peptides, dispositifs médicaux, ...) de la manière la plus rapide possible, à moindre coût, et en limitant la consommation d'animaux. C'est ainsi qu'est né ALGOGram™. »

FC : « ALGOGram™ est un outil regroupant 10 modèles de douleur répartis dans 5 aires thérapeutiques différentes. Pour chaque modèle et test de douleur, le nombre d'animaux est réduit à un minimum de 4 pour un total de 40 par étude avec des résultats obtenus en 3 semaines vs 300 animaux et plusieurs mois de travail avec des méthodes plus conventionnelles. ALGOGram™ est une aide à la décision indiquant les aires douleur où un signal d'activité analgésique est obtenu avec le produit testé. Ceci permet donc d'orienter la suite des recherches en évitant des investigations inutiles dans des aires douleur où aucun signal d'activité analgésique n'est obtenu avec le produit testé.

Comment tout cela est-il possible ?

Nous nous appuyons sur notre base de données pharmacologiques accumulées à partir de l'ensemble de nos modèles et tests de douleur pratiqués depuis 17 ans dans l'entreprise. Dans chaque étude, un calcul de l'activité des produits étudiés est réalisé à partir de ces données historiques et en se comparant aux données obtenues précédemment sur des composés de référence utilisés en clinique. Ceci a pour conséquence de limiter le nombre d'animaux utilisés en s'affranchissant des groupes contrôles.

Commercialisé en 2013, ALGOGram™ a immédiatement séduit le marché. En effet, fort de nos dix ans d'expérience avec cet outil, celui-ci nous a permis de tester plus de 360 produits venant de clients du monde entier (États-Unis, Japon, France, plusieurs pays européens, Australie, Singapour,...). Grâce à cette innovation, ANS Biotech a ainsi acquis une dimension et une notoriété internationale.

Très vite, nous avons imaginé des déclinaisons d'ALGOGram™ conçu pour le rat. C'est ainsi que le même type d'approche est actuellement en développement chez la souris au travers d'un nouvel outil nommé NOCIway. »

Objectif éthique atteint

FC : « En résumé, ALGOGram™ permet une évaluation rapide et prédictive d'une activité analgésique des produits étudiés avec une réduction du nombre d'animaux grâce à des groupes de petite taille dans le respect des 3Rs.

R « Réduction » : notre outil répond parfaitement à cet enjeu en réduisant le nombre d'animaux utilisés à des fins scientifiques.
R « Remplacement » : ANS Biotech mène une veille active sur ce sujet. Dans le domaine de la douleur, il n'existe pas, à ce jour, de réponse adaptée pour se substituer à l'animal de laboratoire.
R « Raffinement » : c'est une préoccupation quotidienne de nos équipes et de notre Structure du Bien-Etre Animal (SBEA). D'ores et déjà, différentes solutions sont appliquées au sein de notre animalerie autour de l'hébergement, l'enrichissement et la mise en place de techniques peu invasives.

Par ailleurs, nos regards sont déjà tournés vers l'avenir au travers de réflexions menées sur des sujets tels que l'évaluation de la douleur spontanée et l'apport de l'Intelligence Artificielle dans l'étude de la douleur.

En conclusion, ANS Biotech ambitionne d'être plus que jamais un maillon essentiel dans la chaîne de découverte d'un nouveau médicament à visée antalgique, et ce dans le respect permanent de l'utilisation de l'animal à des fins scientifiques et de l'application stricte des 3Rs. »

CYNBIOSE : GARANTIR LA SOUVERAINETÉ DE LA FILIÈRE FRANÇAISE DES BIOMÉDICAMENTS

Depuis 15 ans, Cynbiose se positionne comme experte du développement de modèles innovants au sein des espèces primates (PNH), visant à accélérer les phases précliniques des candidats médicaments. Grâce à des études menées sur cette espèce, considérée comme un modèle translationnel unique, l'entreprise génère des données d'une valeur inestimable qui établissent un lien essentiel avec les études cliniques réalisées chez l'homme. Ces études représentent une étape cruciale et stratégique dans le processus de développement préclinique des biothérapies, une priorité clairement affichée par le gouvernement dans le cadre du Plan France 2030. Cynbiose contribue activement à la réalisation de cet objectif ambitieux, plaçant ainsi la société au cœur des enjeux majeurs de la filière française des biomédicaments.

Interview avec Hugues Contamin, DVM, PhD, fondateur et PDG de Cynbiose, membre fondateur et président de l'AFSSI.



Auteur de plus de 50 publications dans des revues internationales, Hugues Contamin est vétérinaire et docteur en microbiologie. Il s'est spécialisé dans l'étude des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur, où il a travaillé comme chercheur pendant 15 ans. Il a également géré diverses plateformes expérimentales telles que la plateforme expérimentale et l'élevage de primates de l'Institut Pasteur en Guyane française ainsi que la plateforme d'expérimentation animale du laboratoire français de haute sécurité BSL4 situé à Lyon. Après 3 années passées à la tête de l'activité vétérinaire d'un centre de toxicologie réglementaire, il a fondé deux sociétés de recherche précliniques sous contrat (CRO), Cynbiose en 2008 et Cynbiose Respiratory en 2017. Il est membre fondateur et l'actuel président de l'AFSSI.

En France il y a peu d'entreprises qui ont le même profil que le vôtre ?

HC : « En effet, à notre connaissance, nous nous démarquons des autres CRO précliniques, car nous sommes les seuls en Europe, spécialisés exclusivement sur les modèles PNH. En raison des similitudes de leurs systèmes anatomique, immunitaire, métabolique et physiologique avec l'Homme, les PNH offrent une opportunité précieuse pour évaluer les produits de santé innovants basés sur le vivant, connus sous le nom de « biothérapies ». Ces biothérapies incluent les immunothérapies, les vaccins et les thérapies géniques. Nous proposons des études pour évaluer les risques des candidats médicaments avant leur entrée dans les phases réglementaires et leur passage chez l'homme. On étudie plus particulièrement leurs caractéristiques pharmacocinétiques, toxicologiques, de sécurité et on met également en œuvre des études d'efficacité de ces produits dans des modèles de pathologies humaines, en particulier dans les domaines des maladies infectieuses et des désordres du système nerveux central. Les autres sociétés sont pour la plupart des structures de plus grande taille – des CRO précliniques « généralistes » – c'est-à-dire qui utilisent également des PNH, en particulier pour des études plus aval de toxicologie réglementaire et qui proposent d'autres espèces expérimentales, comme les rongeurs, les cochons... »

Qui sont vos clients ?

HC : Nos clients sont principalement des sociétés de biotechnologie, réparties à parts égales entre la France, l'Europe et les États-Unis, qui se consacrent au développement de candidats médicaments ciblant le système immunitaire, principalement dans le domaine des biothérapies pour le traitement du cancer, des maladies infectieuses et des désordres du système nerveux central. Ces produits de santé représentent une véritable révolution, marquant le passage de l'ère des thérapies chimiques, à celui en pleine croissance des biothérapies. Dans ce contexte, l'utilisation de modèles animaux étroitement liés à l'Homme, comme les modèles PNH est indispensable pour valider le passage vers les phases cliniques. Nous recrutons des études provenant du continent américain et plus particulièrement de l'Europe du Nord. Il y a en effet très peu de pays en Europe qui ont des infrastructures et des savoir-faire autour de l'utilisation de ce modèle. Grâce à notre positionnement

en tant qu'experts spécialisés dans les PNH et à la sécurisation de l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement en animaux, nous faisons partie des rares acteurs identifiés capables de mener à bien ce type d'études. Par conséquent, nous bénéficions d'une visibilité accrue et d'une reconnaissance internationale.

Vous êtes une entreprise stratégique comme on dit. Etes-vous reconnus en tant que tel par les institutions de santé ou les pouvoirs publics ?

HC : « Nous sommes indéniablement une entreprise stratégique, jouant un rôle clé dans le secteur des biomédicaments en France. Comme évoqué précédemment, les études précliniques sur les PNH sont incontournables pour valider les étapes de développement avant les essais sur l'homme. À tel point que la disponibilité des PNH est devenue un enjeu industriel mondial, dont les Américains et les Chinois ont bien saisi l'importance en investissant dans des structures d'élevage ou en acquérant des parts d'élevages existants, tous situés hors de l'Europe. En France, notre activité constitue un maillon incontournable pour la mise au point des 20 biothérapies ciblées par le projet France 2030. Malheureusement, les pouvoirs publics n'ont pas pris conscience de manière significative de l'importance de sécuriser et d'investir dans une stratégie de développement pour notre secteur. Nous sommes profondément préoccupés par cette situation.

« Nous jouons un rôle essentiel en évaluant les risques associés aux candidats médicaments avant leur passage chez l'homme. »

Compte-tenu des enjeux stratégiques et de la forte concurrence pour développer des biothérapies françaises, nous estimons que le soutien apporté à notre entreprise, ainsi qu'à l'ensemble des entreprises regroupées au sein de l'AFSSI, est nettement insuffisant. Ces entreprises jouent un rôle significatif dans l'attractivité et la souveraineté de la France. Si aucune action n'est entreprise rapidement, nous risquons de perdre une partie de notre expertise, et les études de développement précliniques seront alors réalisées aux États-Unis ou en Chine, entraînant une perte de propriété intellectuelle considérable. Nous appelons donc à une mobilisation sans faille des pouvoirs publics pour mettre en place en urgence une stratégie d'investissement centrée sur nos entreprises, afin d'accélérer leur développement. Les enjeux d'autonomie représentés par les activités de Cynbiose sont un exemple frappant de cette situation critique ! Ce constat met en évidence le manque de reconnaissance de nos expertises dans le domaine du développement de médicaments en France. C'est l'un des combats menés par l'AFSSI.

La chaîne de développement du médicament est extrêmement méconnue des publics non-sachants. Et comme ces publics-là sont aussi parfois des décideurs...

HC : En effet, la chaîne de développement du médicament reste largement méconnue du grand public et même de certains décideurs. Les sociétés de biotechnologie occupent une place incontournable dans le domaine de l'innovation thérapeutique. Cependant, les sociétés de services telles que la nôtre, qui travaillent en coulisses pour les soutenir, sont souvent reléguées dans l'ombre. Nos sociétés de services sont nées il y a quelques années, du mouvement d'externalisation de savoir-faire dans le développement préclinique, depuis l'industrie pharmaceutique qui s'est désormais consacrée sur le développement clinique. Nos métiers sont rares et spécifiques, et il existe de nombreuses barrières à l'entrée de notre secteur. Cependant, certaines plateformes de services académiques, qui bénéficient de financements publics et sont censées être rentables, entrent en concurrence directe avec

nos sociétés. Cette confusion des rôles découle souvent d'un manque de compréhension de nos décideurs qui ne saisissent pas la complémentarité qui existe entre tous les acteurs de cette chaîne de développement, en particulier notre positionnement crucial dans les étapes de recherche et développement précliniques.

Il y a de la pédagogie à faire auprès de nos institutionnels.

HC : « Il est essentiel de mener des actions de sensibilisation et de pédagogie auprès de nos décideurs institutionnels, des donneurs d'ordre industriels et des investisseurs. Nous devrions parler davantage de la constitution d'une filière solide plutôt que de types de structures isolées. Il est crucial de consolider une filière dans laquelle les acteurs académiques, les sociétés de biotechnologie et les sociétés de services ont tous un rôle incontournable et complémentaire à jouer. La plupart des sociétés de biotechnologie sont des entreprises virtuelles qui externalisent l'intégralité de leur développement. Cependant, sans un écosystème de sociétés de services expertes telles que Cynbiose, la filière des biotechs devient fragile. La crise de la Covid-19 a révélé cette vulnérabilité, car les acteurs majeurs américains et chinois ont donné la priorité à leurs propres sociétés nationales, ce qui a ralenti certains projets de développement d'entreprises européennes et françaises en raison d'un accès limité aux CRO (organismes de recherche sous contrat) internationales. Il est donc impératif de construire une filière solide regroupant tous les acteurs de l'innovation en santé en France, dont font partie les sociétés de l'AFSSI. Cette collaboration et cette complémentarité sont essentielles pour renforcer notre souveraineté et notre capacité à innover dans le domaine de la santé en France et en Europe.

Toute la chaîne participe de fait à l'innovation...

HC : « Oui, et particulièrement les sociétés de services précliniques jouent un rôle essentiel car ce sont elles qui réalisent les études de développement pour les entreprises de biotechnologie qui pour la plupart n'ont pas d'infrastructures et possèdent des équipes très réduites. Elles sont à ce titre des acteurs incontournables de l'innovation en santé. Elles prennent le relais des études menées en amont par les plateformes et les laboratoires académiques, d'où sont issus la plupart des produits innovants,

« Nous faisons partie des rares acteurs identifiés en Europe qui ont les capacités à développer ce type d'étude, en particulier dans le domaine des maladies infectieuses. »

afin de les caractériser en termes de bio-distribution, de pharmacocinétique, de doses, d'évaluation de leurs effets toxicologiques, de leur sécurité pharmacologique et de leur efficacité. Ces étapes sont essentielles pour aborder ensuite les phases cliniques, qui sont assurées par d'autres structures, comprenant les CRO cliniques. Dans cette perspective, il est impératif que nous investissions dans le développement et l'amélioration de nos modèles d'études, voire que nous en mettions au point de nouveaux. Cela est inévitable, car les thérapies que nous développons sont elles-mêmes innovantes et nécessitent des modèles tout aussi innovants pour valider leur efficacité. Nous devons donc constamment faire évoluer nos modèles et nos services. Par conséquent, une part considérable de nos investissements en recherche est dédiée à nos propres développements, ce qui représente un défi ambitieux et courageux, surtout pour des petites structures comme les nôtres. En tant qu'entreprises innovantes, nous bénéficions de dispositifs de soutien, type appel à projets partenariaux nationaux et internationaux. Par exemple, chez Cynbiose, au fil des années, nous avons établi des collaborations solides avec des institutions de recherche publique prestigieuses, telles que l'Institut Pasteur, des laboratoires du CNRS et de l'Inserm, en mettant l'accent sur l'amélioration de nos modèles. Nous avons d'ailleurs été lauréats de différents financements,

dont une aide de la Région Auvergne Rhône Alpes, il y a deux ans, qui nous a permis de mettre au point un modèle PNH d'évaluation de vaccins contre la Covid-19 en un temps record. Ce nouveau modèle a contribué de façon déterminante à la caractérisation préclinique d'un vaccin européen qui a récemment obtenu son autorisation de mise sur le marché ».

Justement, quand on se projette dans l'avenir avec une société comme la vôtre, c'est à dire qui est extrêmement pointue, le développement passe par quoi ? Vous n'avez pas vocation à grossir parce que vous devez garder cette expertise. Vous parliez de souveraineté mais plus vous allez être expert, plus vous allez intéresser une grande compagnie qui va vouloir vous racheter. Pas forcément un Français, d'ailleurs.

HC : « Nous avons encore une grande marge de manœuvre. Nous sommes une petite entreprise située sur un secteur qui compte peu d'acteurs principalement en raison d'un grand nombre de barrières à l'entrée pour développer cette activité. Après quinze années de croissance, nous nous apprêtons à franchir une étape cruciale avec l'acquisition de notre propre infrastructure de laboratoires et d'animaleries. Ce projet voit le jour grâce à notre croissance régulière ces dernières années, qui nous a donné l'opportunité de lever des fonds de l'Etat et la Région, budget complété par un prêt bancaire et l'apport de fonds propres. Cette nouvelle infrastructure, la seule du genre en Europe, nous permettra plus particulièrement de

mener des travaux dans le domaine des maladies infectieuses, sur les agents pathogènes les plus contagieux tels que les coronavirus et les virus de la grippe, qui représentent malheureusement un risque pandémique élevé. En outre, nous envisageons d'enrichir nos services en proposant des modèles sur de nouvelles espèces d'intérêt, ainsi que des méthodes alternatives permettant de réduire l'utilisation d'animaux dans l'évaluation préliminaire de candidats vaccins et/ou d'autres stratégies de lutte contre les infections. Nous souhaitons également renforcer notre expertise pour accompagner les études de caractérisation de produits destinés au traitement des troubles du système nerveux central, un enjeu de santé publique majeur. Par ailleurs, notre ambition est de proposer d'ici 2 ans des études précliniques réglementaires afin de proposer une alternative européenne aux grandes organisations de recherche préclinique américaines et chinoises qui dominent actuellement le marché. Ainsi, nous nous engageons dans une phase d'accélération du développement de notre entreprise, reposant sur une croissance interne, une croissance externe et la recherche de financements pour soutenir cette expansion. Nous visons une augmentation de notre chiffre d'affaires entre 10 et 15 millions d'euros, ainsi que de l'équipe entre 80 et 100 collaborateurs d'ici cinq ans. Dans cette perspective, nous suscitons l'intérêt auprès d'investisseurs et d'industriels du secteur. Tout en cherchant à consolider notre développement, nous aspirons à demeurer une entreprise française, car nous sommes un acteur stratégique de la filière des biomédicaments français et européens.

Passons sur le contexte contrarié de l'utilisation des animaux...

HC : « Il est essentiel de souligner que la réglementation européenne en matière d'utilisation des animaux à des fins scientifiques est la plus stricte au monde. En tant que vétérinaire, je suis pleinement conscient de nos responsabilités envers ces animaux. Nous avons l'obligation de veiller à leur bien-être en respectant les normes éthiques les plus élevées. C'est pourquoi j'ai personnellement choisi de m'investir dans cette voie, afin de garantir une approche aussi éthique que possible, tout en restant aligné sur les objectifs que nous poursuivons, à savoir le développement de médicaments. Même aujourd'hui, malgré les avancées technologiques, nous continuons d'avoir recours à des modèles in vivo,

c'est-à-dire des modèles animaux, qui sont les seuls à reproduire la complexité d'un organisme vivant. Par exemple, durant la crise de la Covid, tous les vaccins ont été évalués sur des modèles PNH qui étaient disponibles et bien caractérisés. Nous travaillons en respectant ainsi les principes des 3R : Réduire, Raffiner et Remplacer lorsque cela est possible. Néanmoins, il est important de comprendre que si nous arrêtons brusquement ces pratiques en Europe, cela ne mettrait pas fin à ces activités dans d'autres pays où les critères éthiques liés à l'évaluation animale sont bien moins rigoureux et où la transparence est bien moindre.

La société met la « bonne conscience » devant la raison...

HC : Nous devons donc continuer à œuvrer pour améliorer le bien-être animal, développer les méthodes alternatives. A ce sujet, il convient d'aborder ce débat avec prudence et d'éviter de le réduire à une caricature simpliste. Il ne s'agit pas d'une opposition entre les « bons » d'un côté et les « méchants » de l'autre. Nous devons plutôt considérer la volonté et la nécessité de développer des médicaments de plus en plus complexes, qui nécessitent l'utilisation d'une variété de modèles parmi lesquels les modèles vivants occupent une place incontournable.

Votre entreprise participe à une certaine souveraineté...

HC : « En tant qu'entrepreneur ayant fondé ma structure en France, en ancrant nos activités sur le sol national et en recrutant des talents formés dans nos écoles et universités, notre objectif premier est de pérenniser ce projet sur le territoire français. Nous sommes résolus à jouer un rôle important qui contribue à la souveraineté nationale, tout en pensant à l'échelle européenne. Nous envisageons de collaborer avec des partenaires nationaux et européens afin de créer un acteur capable de rivaliser véritablement avec les Américains et les Chinois. L'enjeu est clair : nous devons attirer l'attention sur nos sociétés, nos activités, et en particulier sur des métiers qui sont remarquables, afin de créer de la valeur économique, scientifique et sociétale à travers la création d'emplois sur nos territoires. Nous aspirons définitivement à devenir un acteur engagé, de taille internationale qui contribue à l'attractivité de notre secteur, au développement de nos régions, à la souveraineté de la France et à l'autonomie de l'Europe ».

« Pendant de nombreuses années encore, nous aurons besoin d'avoir recours à des modèles vivants, donc des modèles animaux qui seuls permettent de reproduire toute la complexité d'un organisme vivant. »

Interview de Ivan Balansard

GIRCOR : COMMUNIQUER SUR UN SUJET SENSIBLE

Le Gircor a récemment laissé de côté son acronyme – Groupe Interprofessionnel de Réflexion et de Communication sur la Recherche – pour adopter une signature plus explicite « Comprendre la recherche animale et ses alternatives. » Le Gircor est une association regroupant des acteurs publics et privés de la recherche et de l’enseignement supérieur, ayant recours aux animaux à des fins scientifiques. Les modalités et les nécessités du recours aux animaux en recherche sont néanmoins mal connues du public ce qui entraîne beaucoup d’idées préconçues. Le rôle du Gircor est d’informer et de communiquer sur un sujet complexe et particulièrement sensible.

En juillet 2022, soucieuse de répondre aux enjeux liés à la recherche biomédicale française, en particulier le développement préclinique des produits de santé innovants, l’AFSSI devient signataire de la Charte de transparence sur le recours aux animaux à des fins scientifiques et réglementaires en France, et adhère au Gircor. Pour Hugues Contamin, Président de l’AFSSI et CEO de Cynbiose : « Plus que jamais, l’AFSSI s’engage au nom de ses sociétés adhérentes pour assurer la souveraineté sanitaire nationale et européenne en matière de R&D et d’innovation dans les produits de santé, et en cohérence avec les enjeux sociétaux forts inhérents à cette activité. L’utilisation des animaux à des fins expérimentales est une activité indispensable à ce jour pour assurer la mise au point de nouveaux produits de santé. Nos entreprises agissent avec responsabilité et rigueur, au-delà des critères de la réglementation européenne en vigueur. Elles sont pleinement engagées dans la nécessaire évolution de l’utilisation des animaux à des fins expérimentales vers plus de réduction, de raffinement et de remplacement dans le but de valider le passage à l’homme des produits de santé innovants. »

Les 3 missions du GIRCOR

Répondre aux interrogations du public
sur le recours aux animaux et sur les méthodes alternatives dans le domaine de la recherche, les enjeux et leur nécessité.

Contribuer à l’amélioration des pratiques
pour une recherche éthique et responsable à travers notamment l’application des 3R, le développement des méthodes alternatives et la «Culture du soin».

Promouvoir la transparence
des structures utilisant des animaux à des fins scientifiques ou réglementaires.

Comment devenir un leader européen de l’innovation santé tout en réduisant ou interdisant l’utilisation des animaux à des fins scientifiques ? Quels progrès possibles pour la santé humaine sans modèle animal ?

IB : « Dans un récent sondage Ipsos, nous interrogeons les gens sur leur niveau de connaissance du sujet : les espèces utilisées, le contexte dans lequel ces animaux étaient utilisés, la réglementation, etc. Ce qu’il ressort c’est que 70 à 80 % des interrogés avouent ne pas connaître du tout ou mal connaître le sujet. Ils reconnaissent donc à demi-mot qu’ils ne maîtrisent pas. Ils ont un a-priori, mais ils sentent peut-être même qu’il repose sur quelque chose qui n’est pas très solide. Et puis nous avons entre 20 et 30 % de gens qui, eux, estiment connaître bien, voire très bien le sujet. Ce qui évidemment, ne veut pas dire qu’ils le connaissent…

Sur le sujet, l’émotion dépasse la raison…

IB : « En fait, nous retrouvons la même proportion de gens qui sont catégoriquement opposés à l’expérimentation animale ; ils sont convaincus. Et donc ils font savoir que c’est inutile. Quoi qu’on leur dise. Au pire, nous passerons pour des incompetents, au mieux pour des menteurs.

Il n’y aurait pas aussi une sorte d’amalgame avec la maltraitance animale d’une manière générale, avec

l’industrie agro-alimentaire ? Il existe de grosses confusions il me semble.

IB : « Nous entendons parler de vivisection, avec des termes, toute une terminologie utilisée à dessein pour susciter ça. Oui, cela parle, c’est violent. La vivisection, c’est le fait de disséquer. C’est un délit pénal, qui exposerait ses auteurs à de la peine de prison ferme… Il y a aussi toute une iconographie employée, avec des images non-sourcées, non datées. Nous retrouvons toujours les mêmes images qui tournent depuis des années et des années, certaines remontant aux années 60. La politique d’omerta que nous nous sommes tous imposée pendant des années avec l’Etat, nous en payons encore aujourd’hui les conséquences. Personne n’a jamais voulu communiquer réellement sur ces sujets. »

Au Gircor, vous avez vous avez pour mission de délivrer la bonne parole - y compris vers le monde politique. Des décideurs peuvent être influencés par une certaine opinion publique et prendre des mesures finalement radicales alors qu’il n’y a pas tellement de solutions de remplacement du modèle animal actuellement.

IB : « Nous aspirons plus à une mission d’information que de communication. Nous faisons vraiment de la pédagogie sans faire de lobbying, en parlant aussi bien de la recherche animale que de de la recherche non-animale d’ailleurs. Et justement, nous tentons de montrer qu’il n’y a pas d’opposition entre les deux.

Souvent nous parlons de recherche intégrée, c’est à dire l’utilisation à la fois de modèles animaux et non animaux ; ces approches sont complémentaires. Mais il est vrai malheureusement, qu’il existe la tentation d’opposer encore une recherche qui serait vertueuse à une recherche qui ne le serait pas. L’intérêt, c’est de comprendre comment toutes ces approches peuvent se compléter. Et puis il y a aussi tout l’encadrement. C’est important aussi de bien appréhender toute la dimension éthique de la bientraitance animale ; toutes les évolutions réglementaires ont quand même permis aujourd’hui de pouvoir assumer justement la recherche avec fierté, nous avons une réglementation au niveau européen extrêmement avancée, qui exige un niveau élevé de protection des animaux, de très loin la plus exigeante dans le monde, sans équivalent… »

Vous constatez un mauvais relais de l’information, par exemple dans les media ?

IB : « Nous faisons effectivement face à une forme de désinformation, vraiment. J’ai été interviewé par Libération, deux heures avec une journaliste qui a finalement écrit un article - je cite de mémoire, titré « Torture à huis clos dans les laboratoires ».

« Nous avons une réglementation au niveau européen extrêmement avancée, qui exige un niveau élevé de protection des animaux, de très loin la plus exigeante dans le monde, sans équivalent »

C'est plus vendeur en effet... Mais le nucléaire est passé lui-même de symbole du cataclysme à sauveur du monde de l'énergie en une fraction de seconde ...

IB : « La presse a tout de même bien salué le monde de la recherche durant le Covid. J'ai le souvenir d'un très bon article dans le Monde, un dossier complet qui avait justement fait un point sur les modèles d'animaux, et qui mettait l'accent sur tous les animaux utilisés, y compris des espèces plus discrètes comme les furets, les hamsters, les singes qui ont permis en un temps record de à la fois de comprendre la maladie et de mettre au point des vaccins ! S'il était prouvé que les méthodes alternatives pouvaient arriver au même niveau de sécurité, on se passerait des animaux. C'est quelque chose qui est écrit dans la réglementation actuelle : « Si on peut se passer des animaux, on doit s'en passer. »

Et les méthodes alternatives ? Pour l'instant il n'y a rien qui permet de remplacer à 100 % l'utilisation d'animaux.

IB : Il y a depuis une dizaine d'années en fait des approches extrêmement prometteuses : les organoïdes par exemple. Mais ce sont des approches. Pas des alternatives. Elles vont réduire effectivement le recours à l'animal, mais après, dans toutes les phases

précliniques, on ne sait pas modéliser ce qui se passe au niveau d'un organisme entier. On ne peut pas aujourd'hui se passer des animaux... Bien sûr, l'industrie cosmétique par exemple, avec ses modèles de peau artificielle a permis de remplacer l'utilisation d'animaux pour les évaluations de toxicité cutanée Mais la médecine ne se réduit pas à au problème de l'irritation cutanée. Et aujourd'hui il est impossible de se passer de l'animal dans un essai pré-clinique. Les approches complémentaires vont permettre de retarder le moment à partir duquel on va utiliser l'animal. C'est la « Réduction » des 3R. Nos adhérents sont des établissements de recherche et notre mission est d'informer sur la recherche en général, qui est quand même liée aux progrès de la médecine. Nous sommes vigilants au fait que le sujet ne devienne pas un jeu de cirque et c'est ce qui se passe quand on raconte n'importe quoi, qu'on fait passer les chercheurs pour des gens sans aucune éthique, qui vont massacrer des animaux, c'est du spectacle, en fait, ce n'est pas la réalité... »

Il n'y a pas de débat en fait ?

IB : « La sensibilité importante de l'opinion publique sur la cause animale, c'est quelque chose de respectable, qui compte particulièrement. Mais nous sommes

vétérinaires, il y a quasiment que des vétérinaires au bureau du GIRCOR, nous ne sommes pas dans l'autosatisfaction, mais à l'écoute de ce qui peut améliorer encore les choses. Le problème, c'est que les critiques qui sont faites aujourd'hui, notamment par certains mouvements, ne sont pas du tout constructives car il n'y a pas de discussion possible »

Le sujet est facile à traiter pour la presse parce qu'il est très manichéen

IB : « C'est un sujet où vous pouvez facilement opposer deux camps, les bons et les méchants, avec une simplification, une déformation plutôt, et faire en sorte que les gens prennent parti, alors... qu'il n'y a pas de parti à prendre ! Il existe une législation extrêmement rigoureuse, drastique, exigeante, qui déjà impose d'avoir recours à d'autres modèles s'ils sont disponibles. C'est à dire que s'il existe une méthode dite alternative, qui puisse se permettre de s'affranchir du modèle animal, d'y avoir recours ! Il y a aussi un cadre réglementaire avec les comités d'éthique, les structures du bien-être animal, des inspections extrêmement rigoureuses, qui font qu'effectivement il existe un gap énorme entre ce que les gens imaginent et la réalité. »

« S'il était prouvé que les méthodes alternatives pouvaient arriver au même niveau de sécurité, on se passerait des animaux. »

Ivan Balansard

ONCODESIGN : LA RÉUSSITE DU MIX CRO/DISCOVERY

Entretien avec Fabrice Viviani,
Président & CEO de Oncodesign Services

Oncodesign se scinde en deux. Pépite biotech implantée à Dijon, spécialisée dans la médecine de précision et la découverte de thérapies pour lutter contre le cancer et les maladies sans solution thérapeutique, l'entreprise s'était déjà structurée en 2020, en trois Business Unit: le Service, les biotechnologies et l'intelligence artificielle. Cette fois, depuis fin 2022, Oncodesign s'est scindé en deux entités distinctes. La partie biotech et intelligence artificielle, Oncodesign Precision Medicine (OPM), qui fait face à des coûts croissants de développement clinique, reste cotée en bourse. Et c'est Oncodesign Services qui porte désormais l'activité services, hors bourse, avec des ambitions à la hauteur du chemin déjà parcouru.

Oncodesign a souvent été cité comme un exemple de la réussite d'un mix entre discovery et une activité de CRO. Aujourd'hui, il y a officiellement séparation entre les deux activités.

FV : « Oui, ce qui s'est passé en 2022 est la matérialisation des investissements réalisés pendant de nombreuses années de construire et obtenir un pipeline de produits de R&D suffisamment mature. La question du niveau d'investissements dorénavant nécessaires pour accompagner les produits du pipeline d'Oncodesign arrivés en clinique se posait à nous. Et il devenait évident de nous tourner vers des financements différents, et des investisseurs différents. Depuis 5 ans aussi, la croissance était forte sur l'activité de services, avec des acquisitions externes majeures, notamment l'ex-centre de recherche de GSK sur le plateau de Saclay et les activités de services pharmaceutiques et biotechs de Bertin Pharma. Outre l'oncologie, nous nous sommes également positionnés sur les maladies inflammatoires et maladies infectieuses dont la Covid-19. Dans ce contexte, Philippe Genne, notre Président et fondateur d'Oncodesign, a pris la décision de scinder les activités Biotech et Services. Les deux entités sont désormais des sociétés distinctes, et dans cette opération de scission, la société

Oncodesign Services que je préside dorénavant a été acquise par le fond d'investissement Elyan Partners, conseil auprès Edmond de Rothschild Equity Strategies. »

Oncodesign Services en quelques mots ? Vous êtes plus qu'une CRO ?

FV : « Nous sommes au cœur de la découverte de nouveaux candidat-médicaments pour nos partenaires et clients s'engageant pour traiter des pathologies comme le cancer et des pathologies graves inflammatoires. Au-delà du service et des prestations de recherche qui nous sont confiées, nous savons guider surtout. Orienter est une notion très importante et critique pour les biotechs que nous accompagnons ; nous sommes des designers de molécules thérapeutiques dans leur conception, optimisation et preuve de concept préclinique. Donc en quelques mots, exécution et guidance, depuis la sélection de cibles thérapeutiques jusqu'aux portes de la clinique... »

Parlons de l'utilisation des animaux à des fins scientifiques.

FV : « C'est incontournable. Évidemment, on connaît tous aujourd'hui la pression qu'il y a sur l'expérimentation animale au service de la découverte de médicaments.

Et chez Oncodesign Services, notre engagement responsable sur le sujet est majeur et constant depuis de nombreuses années, étant très impliqués, en termes de rigueur, en termes d'éthique, en termes d'amélioration de toute notre expérimentation ; pour rationaliser, diminuer et raffiner selon la règle des trois R. Tous nos établissements en France et au Canada où nous pratiquons l'expérimentation animale sont évidemment accrédités et régulièrement audités par les autorités ministérielles de tutelle françaises et canadiennes. Et tous nos centres de recherche sont également accrédités par l'AAALAC, qui est une organisation privée à but non lucratif qui promeut le traitement humain des animaux dans la science par le biais de programmes volontaires d'accréditation et d'évaluation. Et dans ce contexte, nous nous engageons à ce que les programmes de recherche que nous menons démontrent qu'ils respectent les normes requises par la loi et l'excellence en matière de soins et d'utilisation des animaux.

Les méthodes alternatives remplaceront-elles un jour l'utilisation des animaux ?

FV : « Nous aurons toujours une phase d'expérimentation animale dans le

processus de découverte d'un nouveau médicament ; c'est pour l'instant une étape critique et essentielle pour mieux prédire et anticiper la tolérance et toxicité d'une molécule avant une administration chez l'homme . Les efforts consentis à ce jour à développer des méthodes alternatives ont une valeur ajoutée complémentaire indéniable dont il faudra s'assurer de la prédictivité translationnelle en termes d'efficacité, pharmacocinétique et toxicité en clinique humaine. Il faudra du temps pour le démontrer, et je le souhaite avec succès à la clé, pour autant en tant que scientifique, avec un recul de 35 ans de recherche médicamenteuse, la place de l'expérimentation animale, certes plus raisonnée et améliorée, sera encore nécessaire, c'est ce que je pense profondément. »

La pression sociétale devient forte pourtant...

FV : « Oui, et il faut que les grands groupes pharmaceutiques, qui ont une vraie voix auprès des pouvoirs publics, s'en servent. Le développement de leurs médicaments passe encore par l'expérimentation animale ; la moindre erreur leur serait fatale. Si les politiques remettaient en cause les modèles d'innovation établis en santé, je doute que l'industrie pharmaceutique accepte la possibilité d'un risque majeur lié à un traitement qui n'aurait pas été testé chez l'animal. L'effort mondial en recherche médicamenteuse est colossal avec des croissances de 12 à 15% par an en matière d'investissement R&D dans les aires thérapeutiques majeures que sont l'oncologie, l'inflammation, le système nerveux par exemple, et chez Oncodesign Services nous avons le privilège de l'observer et de voir la tendance « en temps réel » ; avec nos 500 clients nouveaux ou fidèles, du monde entier, ... Ce n'est pas à ce jour avec des méthodes alternatives que la très grande majorité des progressions des produits innovants en clinique est rendu possible,



« À horizon de 5 ans déjà, nous ambitionnons d'être le premier CRO français en drug discovery, et un leader européen. »

mais avec une expérimentation animale ajustée, fine. Nous faisons aujourd'hui plus d'analyses poussées, avec plus de pertinence et avec moins d'animaux. Nous avons rationalisé de plus en plus nos designs d'expérimentation, c'est ça le sens de l'histoire. »

Le temps de développement du médicament reste toujours aussi long ?

FV : « Oui, 12-15 ans en moyenne, et cela reste une constante de cet ordre depuis ces dernières décennies. Un projet sur 1000 arrive à la fin, l'attrition demeure toujours très forte malgré un dérisquage dans les phases précoces de découverte de plus en plus lourd. On observe cependant que l'attrition est de moins en moins du fait de la toxicité, que de l'efficacité. »

Etes-vous un champion de l'exportation, comme beaucoup de CRO de l'AFSSI ?

FV : « Nous sommes à 70% à l'international. La qualité France est indéniable sur nos marchés, la formation est excellente, la science aussi, tout comme les acteurs que nous représentons. Cependant, l'investissement dans la recherche pour le médicament est faible en France, par

rapport aux autres grands pays. Si nous comparons, c'est timoré chez nous, il n'y a pas d'autre mot... »

Les milliards pilotés par la nouvelle agence innovation santé ne vont pas faire la différence ?

FV : « Ce qui est mal réalisé en France c'est la connexion entre la recherche fondamentale et tous les acteurs de l'industrie, par exemple les SATT, très beaux concepts mais un casting pas à la hauteur des ambitions et objectifs louables initiaux, avec un bilan et retour sur investissement nettement insuffisants de mon point de vue. Si on veut être leader en 2030, il faut qu'une structure à la hauteur - c'est-à-dire professionnelle et compétente, j'insiste sur la compétence – prenne cette place dans les phases de découverte. Toute la différence se fera ici, dans les phases les plus amont. Cette coordination nécessaire fait vraiment défaut, loin des querelles de chapelle et des luttes d'égo que nous constatons... La filière de service préclinique en drug discovery apporte une valeur indéniable, avec une rigueur, un niveau et une maîtrise des technologies que n'ont pas les approches universitaires. Et nous, Oncodesign Services comme les autres sociétés de Service dans ce domaine, nous nous devons d'être des acteurs et partenaires incontournables en matière d'innovation en Santé en France. Nous en avons la légitimité et une expérience et expertise de plus en plus recherchées ».

Comment imaginez-vous Oncodesign Services en 2030 ?

FV : « A horizon de 5 ans déjà, nous ambitionnons d'être le premier CRO français en drug discovery ; et de faire d'Oncodesign Services un des leaders européens ; nous pensons grandir à 500 collaborateurs, ce qui signifie doubler de taille, avec un chiffre d'affaires multiplié par trois, à 100 millions d'euros ... »

« Si on veut être leader en 2030, il faut qu'une structure à la hauteur — c'est-à-dire professionnelle et compétente — prenne une place de coordination dès les phases de découverte. »

PORSOLT : NOUS SOMMES DES EXPLORATEURS

Fondée il y a 45 ans par Roger Porsolt, un chercheur d'origine néo-zélandaise, Porsolt est un CRO préclinique très international qui fournit des services d'évaluation de l'efficacité et de pharmacologie de sécurité depuis plus de 40 ans. Porsolt démarre aujourd'hui une nouvelle phase de son développement, sous l'égide de Seven2 (anciennement Apax Partner France). Les deux dirigeants, Guillaume Froget et David Pushett, qui en détenaient jusqu'ici la totalité, restent aux commandes de l'entreprise.

Entretien avec Guillaume Froget, CEO

« La grande force de l'AFSSI, c'est la reconnaissance de ses membres à l'international. »

Vous êtes un des plus gros CRO de l'AFSSI, ce rachat vous conforte dans vos ambitions...

GF : « Mais nous restons français. Nous sommes des exportateurs ; nous allons doubler de taille et il est possible que nous implantions une structure aux USA. Nous ne faisons que 15% en France, et quasiment 50% là-bas ; c'est très lié à notre histoire, celle de notre fondateur, Roger Porsolt, qui avait une facilité à raisonner international. Nos clients sont de grandes biotechs, ou parmi les premiers industriels mondiaux du médicament. Nous avons relativement peu de jeunes biotechs. »

Réussir à grandir en France, lorsqu'on est un CRO préclinique, c'est un exploit ?

GF : « Nous avons déjà atteint une taille critique. Mais il est difficile de grossir en France, c'est vrai. Le passage de 20 à 50 collaborateurs par exemple, est rendu difficile par le coût du travail et son environnement administratif. Le financement de nos infrastructures est compliqué, parce que pas directement corrélé à de l'innovation. Les grands CRO indépendants de plus de 100 salariés se comptent sur les doigts de la main, les autres ont été rachetés par des grands groupes internationaux. Les entreprises CRO en France sont trop petites pour être identifiées comme stratégiques par le législateur. Mais il n'empêche que la qualité scientifique française est unanimement reconnue dans le monde ; nous avons un savoir-faire d'artisan, dans le sens le plus noble du terme. La grande force de l'AFSSI, c'est la reconnaissance de ses membres à l'international, je ne connais pas d'entreprise du secteur à moins de 30% d'export. »

Porsolt en quelques mots ?

GF : « 100% préclinique, sur l'efficacité et la sécurité. Nous sommes experts en neurologie, autour des maladies neuro dégénératives : épilepsie, Alzheimer, Parkinson, AVC... Avec une spécialité autour de la pharmacologie de sécurité, la recherche d'effets secondaires, les douleurs... Nous élargissons notre spectre thérapeutique : aujourd'hui,

une molécule peut servir à plusieurs indications, ce qui nous permet d'optimiser l'utilisation de modèles animaux. »

Vous introduisez directement notre question essentielle : l'utilisation des animaux à des fins scientifiques.

GF : « Nous travaillons sur des modèles cellulaires, puis des modèles animaux. Les croyances autour du remplacement total de l'utilisation des animaux est un non-sens et un mythe. Mieux utiliser et diminuer, c'est une évidence, et c'est ce que nous faisons, mais soyons clair : une modélisation ne remplacera jamais le vivant, car nous sommes bien plus qu'un simple amas de cellules. Qui veut l'entendre pourtant ? Notre métier est indispensable aux découvertes médicales, fortement régulé, toujours fait avec passion et engagement, mais il m'arrive, parfois, de rencontrer des gens qui voient dans nos métiers quelque chose de honteux... »

Vraiment ? Des noms...

GF : « Parmi les politiques, il semble plus facile de se lever pour défendre la corrida que porter secours à la recherche préclinique française. Nous sommes submergés par cette désinformation, au cœur de la grande confusion, de l'utilisation de raccourcis... Comment démontrer que la recherche en France, et en Europe, est exemplaire ? Nous utilisons toujours moins d'animaux pour faire toujours plus de médicaments. Ça c'est un fait. Les exigences éthiques en Europe et en particulier en France sont parmi les plus élevées au monde et c'est une bonne chose. Il est important de ne pas céder à la tentation de délocaliser cette part de la recherche dans des pays tiers par facilité politique. »

Au niveau des alternatives...

GF : « Mais il n'existe pas d'alternative ; jamais personne ne distribuera un médicament qui n'a pas été testé sur un organisme vivant. Les media ont une large part de responsabilité dans l'affirmation du contraire. Et la pression sociétale, à juste titre, se laisse emporter par l'émotion. Ce que l'on appelle

alternatives sont des modèles qui apportent d'autres éléments de réponse et permettent d'accélérer la recherche, de réduire les échecs. Ce sont des outils complémentaires et qu'il ne faut pas opposer les uns aux autres. Porsolt investit d'ailleurs de façon importante dans les modèles in vitro et regarde de près les modèles in silico. Il faut prendre soin de cette qualité scientifique française, de sa réputation internationale, de ce tissu de petites entreprises qu'il faut accompagner, et non freiner. Et tout cela demande finalement un effort – réduit – de la part des décideurs : simplement de comprendre ce qu'est un médicament, et quelle est sa chaîne de valeur et que chaque maillon est essentiel... »

« Une modélisation ne remplacera jamais le vivant, car nous sommes bien plus qu'un simple amas de cellules. »

SYNCROSOME : LA SCIENCE EST UN MÉTIER DE PASSION

Syncrosome est une CRO née avec le siècle, en 2000, spécialisée dans l'évaluation in vivo des candidats médicaments. Comme plus de 60% des nouveaux médicaments échouent en phase 2 par manque d'efficacité, Syncrosome a focalisé son activité sur les études précliniques d'efficacité in vivo afin d'offrir une meilleure prédictibilité et d'anticiper les résultats cliniques.

Rencontre avec Sandra Robelet, directrice scientifique et nouvelle dirigeante de Syncrosome



Sandra Robelet a rejoint Syncrosome en 2004 après une thèse de doctorat sur les maladies neurodégénératives. Elle a mis en place le département SNC (système nerveux central) comprenant des modèles prédictifs in vivo de la maladie de Parkinson et des modèles d'accidents vasculaires cérébraux ainsi que la division neuroPK avec l'échantillonnage du LCR (liquide céphalo rachidien) et la microdialyse cerveau/sang. Elle participe et intervient à la formation pour l'accréditation française dédiée à l'expérimentation sur des animaux vivants avec option de chirurgie.

« Tous, nous sommes garants du bien-être animal dans une étude préclinique. »

Votre entreprise en quelques mots...

SR : « Syncrosome œuvre sur une petite niche pointue de tests d'efficacité in vivo. Nous sommes experts sur 5 aires thérapeutiques, avec des docteurs par spécialité, dans les domaines du système nerveux central, du cardiovasculaire, de la gastro-entérologie, des troubles respiratoires et métaboliques. Nous proposons une vingtaine de modèles de maladies, pertinents, reconnus, validés ; des techniques de pointe, des biomarqueurs spécifiques et une connaissance approfondie de la physiopathologie pour aider les biotechs et les industries pharmaceutiques de toute taille à bien sélectionner leurs composés. »

Votre parcours en quelques mots...

SR : « Je reprends le flambeau à la tête Syncrosome. Ce qui est amusant, c'est que je suis passée par tous les postes dans l'entreprise. Arrivée comme technicienne il y a une vingtaine d'années, après mon doctorat, c'est ici que j'ai appris les procédures du laboratoire, les actes techniques, basiques et experts. Je suis devenue chargée d'études, directrice d'études ; puis directrice scientifique, directrice commerciale. Une bonne vision à 360° du dedans et du dehors, c'est très pratique dans une petite entreprise où il faut savoir tout faire, sans oublier les contraintes du week-end pour s'occuper des animaux, leur donner des soins. Mais ce lien avec le laboratoire est fondamental... »

Les CRO de l'AFSSI affichent en général une bonne reconnaissance à l'export, avec plus de la moitié du revenu à l'international, et vous ?

SR : « Seulement 10% de nos clients sont français. Ils étaient en majorité européens avant la crise Covid, nous sommes désormais très sollicités par les américains. Il faut se rappeler que beaucoup d'entreprises autour du monde, y compris en pharma et santé, étaient fermées durant cette période, mais les CRO françaises - irréductibles gaulois - ont continué d'œuvrer pour leurs clients dans une période difficile, ce qui n'est pas passé inaperçu. Je pense que nous avons tous été très consultés depuis l'international ; tout l'enjeu aujourd'hui est de satisfaire et de fidéliser. Peut-être sommes-nous meilleurs que les américains ? Nous sommes généralement deux ou trois CRO, français, européenne, américaine, mis en concurrence. Nous sommes challengés sur l'expertise, la connaissance du modèle, nos données internes, le devis détaillé. Nous sommes sur un process de collaboration complexe, 6 mois au minimum à partir de la première rencontre. Ensuite, notre rigueur fait la différence, nous avons

plus de 300 procédures internes. Nous travaillons en réseau avec d'autres CRO françaises, qui nous complètent parfaitement. Et je remercie l'AFSSI de nous permettre de nous rassembler, de parler entre nous, et de nous faire entendre. »

Vous disposez d'une animalerie.

SR : « Nous avons ici un laboratoire de 800m2 avec une animalerie, essentiellement des rongeurs - rat, souris - et une animalerie non-rongeurs avec des furets, un petit carnivore très intéressant peu facile à élever, et très utile dans nos travaux puisque sa petite taille ne nécessite pas de grandes quantités de composés à tester, qui sont souvent très onéreux à ce stade. Revenons un instant à la période Covid. Nous sommes restés opérationnels, mais surtout, nous sommes restés indépendants durant la crise sanitaire ; ne pas oublier la panique des débuts ; j'ai eu en main la directive du CNRS et de l'INSERM qui obligeait les laboratoires académiques à euthanasier leurs animaux, hors protocole de longue durée, qui avaient dépassé les six mois de manipulation, et de cesser le travail. Personnellement, j'ai été scandalisée ; les zoos avaient pu poursuivre leurs plans de routine, pourquoi les laboratoires devaient-ils agir de la sorte ? Outre le terrible aspect éthique, des étudiants, des doctorants, ont aussi perdu plusieurs années de travaux. Des équipes de recherche privées qui dépendaient des animaleries académiques se sont trouvées dans cette situation, j'ai donc accepté d'héberger leurs animaux et de garder présentes deux ou trois personnes de nos équipes chaque jour pour en prendre soin... »

Ce qui nous amène aux grandes questions éthiques autour de l'utilisation des animaux à des fins scientifiques. Comment vos clients et vous-mêmes gérez les communications sur le sujet ?

SR : « Depuis 23 ans, nous affichons de belles références, elles sont nécessaires ; mais il est vrai que certains clients préfèrent rester discret sur les tests d'efficacité in vivo. Le sujet est toujours très touchy ; nous avons beaucoup d'interactions avec le GIRCOR, ou bien d'autres sociétés CRO de l'AFSSI utilisant des modèles animaux, comme Cynbiose ou ANS Biotech. La cellule du bien-être animal est très active dans notre écosystème, nous sommes acteurs et pro-acteurs de toute cette chaîne, conscient de l'acte d'utilisation des animaux à des fins scientifiques, avec nos sensibilités probablement plus exacerbées que les autres. Il est impossible de démarrer un

projet impliquant des animaux sans un dossier présentant le nombre d'animaux, les protocoles envisagés, etc... Le projet est présenté devant des experts, tout est déclaré, les animaux sont traçés, le personnel formé est déclaré également. Et heureusement ; car nous vivons cette nécessité de réduction ; par les cultures cellulaires ou les organoïdes par exemple ; je fais partie d'un comité d'éthique qui fait tous les mois la review d'une dizaine de projets en cours. Tous, nous sommes garants du bien-être animal dans une étude préclinique. Nous ouvrons les portes de nos laboratoires, ce qui n'empêche pas de faire face aux critiques les plus violentes de la part des « anti », qui sont très actifs. Le déni de communication sur ces sujets a entraîné ce qu'on voit aujourd'hui, une pensée dominée par l'émotion, mais surtout par de mauvaises informations. »

Rencontrez-vous les mêmes difficultés de recrutement que vos confrères ?

SR : « La science est un métier de passion. Communiquer sur la science, c'est une affaire de passion. Nous travaillons sur des projets passionnants dans un bel environnement au cœur des calanques de Marseille, et pourtant... Je suis responsable RH - aussi - de cette entreprise, et cela fait 3 ans que je cherche des docteurs spécialisés en cardio sachant faire des électro-cardiographies, des techniciens vivo - une denrée rare -, et que je cherche des ingénieurs. Il y a une fuite de talents à l'étranger, et nous ne pouvons pas aligner en termes de salaires avec des postes équivalents dans des grands groupes. Si je suis aujourd'hui la directrice commerciale de Syncrosome depuis c'est parce que je n'arrive pas à recruter la remplaçante de celle qui a tenu ce poste durant 8 ans. »

C'est la passion qui vous sauve ?

SR : « Nous faisons ce que nous aimons faire ; je vous partage une belle histoire, très récente : un de nos clients, 35 ans, parkinsonien diagnostiqué à 28 ans, qui se passionne de fait pour cette maladie, au point de devenir un véritable expert du sujet ; il dépose un brevet autour d'une molécule. Parce qu'il n'arrivait pas à lever des fonds, il se lance dans une remontée de la Loire en Kayak, et réussit à récolter... 35.000 euros de cette aventure, bel acharnement, n'est-ce pas ? Et comme cette somme ne représente que moins de la moitié d'une première preuve de concept in vivo, nous avons décidé de le suivre, de l'aider. Nous lui avons offert 45.000 euros, avec une société partenaire qui fait de la culture cellulaire. Le projet est engagé. Nous testerons l'efficacité de son composé in vivo. »

ETAP-LAB : CE QUE NOUS FAISONS EST ABSOLUMENT NÉCESSAIRE



ETAP-Lab est une CRO pré-clinique indépendante d'une trentaine de personnes qui intervient dans les domaines de la dermatologie, de la neurologie et de la nutrition-santé. Basée en région Grand-Est, l'entreprise propose une large gamme de modèles in vivo translationnels chez les rongeurs. Grâce à un partenariat original avec le laboratoire de renom PhIND (U1237, INSERM, Université de Caen Normandie), ETAP-Lab s'affirme également comme un leader de la recherche préclinique sur les AVC avec une gamme unique de modèles translationnels sous la marque Strok@lliance. Enfin, l'entreprise déploie une activité in vitro dans le domaine des maladies neurodégénératives depuis 2019 et a reçu le soutien du SGPI dans le cadre du volet national de France 2030 pour développer des modèles de cerveaux-sur-puce humanisés innovants.

Rencontre avec Nicolas Violle, Docteur en biologie, PDG d'ETAP-Lab, qui a repris les rênes de l'entreprise en 2014. Il aborde les problématiques les plus sensibles de la filière pré-clinique : l'expérimentation animale et le financement des infrastructures.

« ETAP c'est un acronyme signifiant ETHologie APpliquée. Ce nom a été choisi lors de la fondation en 1991, l'entreprise émergeant d'un laboratoire Nancéen de comportement animal avec une offre différenciante en psychopharmacologie. Se tourner vers la neurologie fût alors assez naturel, puisque la plupart de nos modèles contiennent un volet comportemental. Proposer un haut niveau de performance scientifique en routine est une sorte de mantra chez nous : ou comment lier le niveau d'exigence et de connaissance de la recherche académique à la qualité industrielle d'une CRO. Nous travaillons selon deux axes historiques forts : la neurologie, qui représente plus de 50% de notre activité et la dermatologie - à ne pas confondre avec la cosmétique. »

90% du volume d'affaires à l'export

« Le fait d'être à Nancy, une zone géographique historiquement peu connectée au secteur pharma, nous a amené à rapidement élargir notre horizon : nous travaillons à 90% à l'export pour de grandes entreprises du

secteur pharma ainsi que pour des ETI et des biotechs. Le marché des CRO est très international, et dès le départ, c'est la voie que nous avons suivie, sinon tracée... Europe d'abord, puis Amérique du nord. »

« Au niveau d'ETAP-Lab, nous constatons que la demande de modèles rongeurs continue d'augmenter. Le sens de l'histoire, c'est néanmoins la réduction de l'utilisation des animaux à des fins scientifiques ; l'Europe et les USA ont inscrit l'arrêt de l'utilisation des animaux comme un objectif, il est extrêmement ambitieux et peut-être inatteignable. Dire que les méthodes de remplacement sont prêtes n'est pas conforme à la réalité actuelle de l'état de la science et des technologies... Nous sommes bien placés pour le savoir puisque l'objectif de notre projet Bio-Diamond, soutenu par le SGPI dans le cadre de France 2030, vise notamment à développer de nouveaux modèles de maladies neurodégénératives en s'appuyant sur les technologies d'organes-sur-puces et de cellules souches humaines, en partenariat avec la start-up industrielle NETRI.

« Dire que les méthodes de remplacement sont prêtes est très exagéré. Peut-être ne pourrions-nous jamais mimer certains aspects de la biologie humaine avec des méthodes alternatives. »

La modélisation de certains aspects les plus complexes de la physiopathologie humaine semblent hors de portée des nouvelles méthodes alternatives. Le comportement par exemple, est un révélateur absolument multifactoriel et intégré de l'état d'un organisme. Pour l'évaluer, il faut un organisme entier pour être pertinent. De plus, les modélisations cellulaires restent très simplistes et ont de nombreuses limites. En dermatologie cependant, comme la peau est un organe naturellement en contact avec le milieu extérieur et qui se cultive plutôt bien, il est potentiellement possible de réduire fortement le recours à des animaux. Dans le domaine de la toxicologie également où les réponses attendues à un ensemble de tests sont bien connues et calibrées. Mais si l'on considère l'AVC, pathologie à l'interface de la cardiologie, la neurologie, l'immunologie et du métabolisme, pour laquelle l'échelle de l'organisme compte, et que l'effet attendus d'un traitement pharmacologique est la réduction ou la récupération des déficits fonctionnels du patient, aucune méthode alternative ne semble en mesure de l'aborder de façon pertinente actuellement. En conclusion, si la réduction de l'utilisation de l'expérimentation animale est possible et souhaitable pour des raisons éthiques et économiques, il est, en tout cas pour l'instant, impossible de se passer totalement d'animaux pour réaliser des preuves d'efficacité, notamment pour les démonstrations d'efficacité dans le cadre d'organes ou pathologies complexes. »

« Le travail de l'AFSSI est de faire entendre la voix des CRO : ce que nous faisons, y compris avec les modèles animaux, est absolument nécessaire. »

« Le travail de l'AFSSI est de faire entendre cette voix : ce que nous faisons, y compris avec les modèles animaux est absolument nécessaire. L'industrie pharmaceutique, y compris les grands industriels, qui savent tout cela, pourraient peut-être davantage porter ce discours. Les Pays-Bas ont débattu sur le sujet, comme la Suisse, pays de référendums. Le débat public a conclu que la poursuite de l'utilisation des animaux était encore non seulement utile, mais nécessaire. Lorsque les choses sont abordées de manière transparente, avec de vrais arguments et une présentation des enjeux, on voit

bien que la prise de conscience s'oriente naturellement. Les décideurs politiques ont besoin d'une véritable information solide et sourcée, alors qu'ils sont largement assaillis par des approches à l'emporte-pièces, suscitant une émotion légitime, portées par des détracteurs qui parlent fort et qui s'appuient trop souvent sur des arguments parcellaires... Certaines pratiques de l'industrie agro-alimentaire dans les élevages, dénoncées à juste titre, provoquent un amalgame dans l'imaginaire du grand public. Lorsque les modèles animaux ne fonctionnent pas, ce n'est pas toujours parce que les animaux ne sont pas de bons modèles pour représenter des maladies humaines, c'est souvent aussi parce que le traitement des pathologies humaines bute sur les limites de la compréhension de la maladie chez l'homme. C'est le cas de la maladie d'Alzheimer par exemple. »

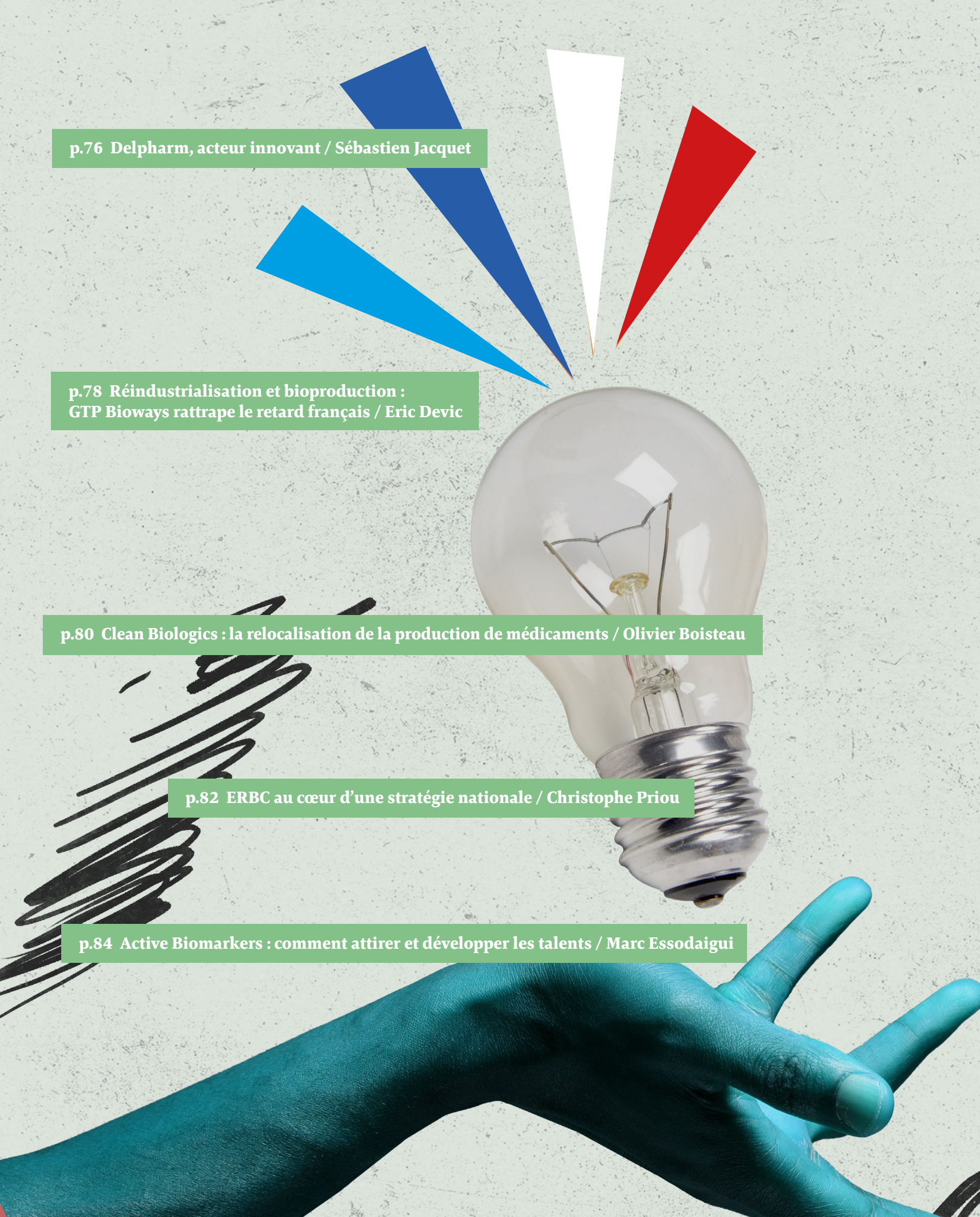
« Nos investissements en laboratoires et infrastructures sont énormes, difficiles à supporter pour des petites CRO. Au niveau français, il n'existe pas de soutien public sur ce point. »

« Nos projets d'innovation sont très bien soutenus par l'état et nous allons beaucoup nous sourcer auprès du monde académique. Nous montons des projets communs. Nous opérons des transferts de connaissances et nous transformons une preuve de concept en un objet technologique industriel. Cependant, nos investissements en laboratoires et infrastructures sont énormes, difficiles à supporter pour des petites CRO. Au niveau français, il n'existe que très peu de soutien public pour soutenir des investissements de nature immobilière. Beaucoup de petites structures composent le tissu des CRO. L'AFSSI heureusement porte leur voix. Ces CRO ne sont pas reconnues comme des maillons utiles, voire indispensables de la souveraineté nationale. Pourtant, elles maintiennent sur le territoire une activité scientifique de haut niveau, avec des emplois locaux, et elles sont capables d'exporter leurs performances en gagnant des marchés à l'autre bout du monde.

Actuellement, ETAP-Lab investit dans un projet immobilier à Caen (2 M€) et va lancer en 2024 la construction d'un bâtiment à Nancy (5 M€). Ces investissements indispensables pour exercer notre métier, sont nécessaires mais disproportionnés par rapport à notre taille et à notre surface économique. Pourtant, la réussite de notre stratégie de croissance est à ce prix. Il n'existe pas beaucoup de dispositifs de financements publics pour de tels projets. Nous avons la chance à Caen d'être bien soutenu par la ville de Caen et l'agglomération de Caen-la-Mer, mais le reste à charge est très lourd. Les plans de financement sont difficiles à être bouclés et la spécificité des locaux dont nous avons besoin refroidit souvent le système bancaire. »

« Nous vendons du service de recherche avec les contraintes d'une entreprise de production industrielle ! Certes, nos livrables sont des rapports, mais pour arriver à cela, il faut de l'infrastructure. La terminologie « entreprise de services » nous dessert, elle donne une image tronquée de ce que nous sommes dans les faits. Nous ne sommes pas des bureaux d'études. De plus, nous vendons de l'expertise, de la compétence, pas de la propriété intellectuelle, il n'y a pas de brevet déposé sur nos travaux. Nous sommes bien plus que des sous-traitants pourtant : nous sommes dans l'innovation permanente pour accompagner nos clients. Nous consacrons environ 25 % de notre chiffre d'affaires à des projets internes de R&D&I. Je donne pour conclure un exemple précis, récent : c'est suite à nos travaux qu'une biotech néerlandaise, dont nous avons démontré l'efficacité d'une molécule dans des modèles translationnels d'AVC chez la souris innovants, a pu lever 40 millions d'euros pour financer la suite de son développement. Ceci pour illustrer la valeur énorme de ce que nous réalisons pour nos clients, et que nous sommes bien un maillon essentiel de cet écosystème. »

« Nous vendons du service de recherche avec les contraintes d'une entreprise de production industrielle. »

A hand holding a lightbulb with colorful rays emanating from it. The background is a textured, light gray surface. The hand is positioned at the bottom, holding the base of the lightbulb. The lightbulb is glowing, and several colorful rays (blue, red, white, and yellow) emanate from the top of the bulb. The overall composition suggests a theme of innovation and ideas.

p.76 Delpharm, acteur innovant / Sébastien Jacquet

p.78 Réindustrialisation et bioproduction :
GTP Bioways rattrape le retard français / Eric Devic

p.80 Clean Biologics : la relocalisation de la production de médicaments / Olivier Boisteau

p.82 ERBC au cœur d'une stratégie nationale / Christophe Priou

p.84 Active Biomarkers : comment attirer et développer les talents / Marc Essodaigui

Souveraineté et innovation en France

Delpharm, acteur innovant

Entretien avec Sébastien Jacquet, PhD,
Business Development Manager



Delpharm met au point de nouveaux médicaments et les fabrique pour le compte de ses clients. Nous sommes très attachés à produire en France, en Europe et désormais au Canada. Être au plus près des marchés de nos clients, ce n'est pas un réflexe post-Covid, c'est une volonté très ancienne dans l'histoire du groupe, une ambition de la part de notre président fondateur, pour garder une industrie pharmaceutique en Europe. Nous avons des usines qui fonctionnent 24h/24 et qui ont également participé à l'effort commun durant la crise sanitaire, permettant d'assurer au mieux une continuité d'approvisionnement. En France et en Europe, nous sommes loin d'une souveraineté à 100% pour produire un médicament ; nous avons besoin de principes actifs et de composés chimiques qui proviennent principalement de Chine ou d'Inde pour leur fabrication.

Afin d'assurer l'indépendance sanitaire française et européenne, la volonté politique doit s'accorder avec la réalité du monde industriel, et s'inscrire dans le long terme en considérant les réglementations. Il est illusoire de croire qu'on peut rapatrier l'ensemble d'une chaîne de production en quelques mois, ni même en quelques années.

L'innovation par la forme galénique

Nous pouvons fabriquer toutes les formes galéniques du marché : comprimés, gélules, sirops, sprays, crèmes, injectables, seringues pré remplies. Notre volonté est de développer un médicament qui soit le plus facile d'utilisation et d'administration pour le patient. Ainsi, nous mettons au point

de nouvelles formules galéniques. Nos innovations permettent de remplacer l'indication « un comprimé le matin, le midi et le soir » par simplement « un comprimé par jour ». De même, nous permettons d'éviter des injections quotidiennes par une injection par mois. Dans le domaine pédiatrique, un sirop, plutôt qu'un comprimé, ou des comprimés qui se dissolvent dans une compote permettent une facilité d'administration du médicament et participe ainsi à un meilleur confort pour l'enfant et son entourage. Les patients peuvent donc mieux suivre leur traitement et assurer l'observance de la prescription médicale. Nous conseillons nos clients dans ces directions. »

Le service de développement pharmaceutique de Delpharm œuvre comme une business unit autonome, avec une centaine d'experts, permettant la mise au point des médicaments. C'est une entité à taille humaine et très accessible, dédiée à 100% aux projets, longs et complexes de développement. Entre la phase 1 et la phase 3 des études cliniques, il s'écoule entre 5 et 10 ans. Nous accompagnons nos clients sur le long terme aussi bien sur le développement que sur la partie réglementaire.

Nos clients directs sont tout type de laboratoires qu'ils soient des start-up ou de grands groupes pharmaceutiques ayant trouvé une nouvelle molécule ou souhaitant améliorer une formule existante. Nous les accompagnons sur l'ensemble de la chaîne de développement du médicament après la preuve de concept chez l'animal et sur différents marchés notamment en France, Europe, Amérique du Nord.

Grâce à notre expertise technique et scientifique, nous réalisons la formule adaptée et fabriquons les lots administrés à l'homme dans le cadre des essais cliniques. Lorsque le médicament obtient les autorisations de mise sur le marché délivrées par les Autorités de Santé, nous sommes capables d'industrialiser le médicament final qui sera distribué partout dans le monde. »

La sobriété, leitmotiv de l'industrie

Nous sommes très vigilants sur notre engagement RSE depuis la consommation d'énergie jusqu'à la génération de déchets, sans oublier la sécurité de nos collaborateurs. Ces déchets sont traités par des organismes certifiés.

De plus, nous prenons soin de sélectionner les excipients uniquement nécessaires à la formule, en passant par la réduction du nombre de conservateurs ou la suppression de certains excipients tout en conservant l'efficacité du médicament pour les patients.

Nos engagements environnementaux se concentrent enfin sur le packaging, la notice d'utilisation qui sont très consommateurs de carton, de papier. Nous aidons nos clients à diminuer leur impact environnemental à travers notre créativité.

« Notre expertise technique et scientifique accompagne les essais cliniques chez l'Homme »

« Nous sommes très attachés à produire en France et en Europe. C'est une volonté très ancienne dans l'histoire du groupe. »



Avec plus de 1 milliard de boîtes de médicaments produites par an, Delpharm est une société française détenue par son management, un des tous premiers CDMO Européen (11 sites en France, 3900 collaborateurs) et dans le top 5 mondial (6500 collaborateurs dans le monde). Le Groupe s'est construit depuis 1988 par le rachat d'usines de production auprès de grands laboratoires pharmaceutiques. Au-delà de la dimension industrielle, Delpharm œuvre comme partenaire de développement, dès l'entrée du médicament en phase clinique.

Entretien avec Eric Devic,
directeur général de GTP Tech

Réindustrialisation et bioproduction : GTP Bioways rattrape le retard français

Si la filière de la bioproduction en France accuse un lourd retard, à la différence des pays voisins comme l'Angleterre, la Belgique ou encore l'Espagne, le groupe toulousain GTP Bioways réveille le marché via des investissements en lignes de production qui faisaient défaut en France. Spécialisé dans le développement de procédés et de fabrication d'anticorps, de conjugués anticorps-médicament et de nanomédicaments, GTP Bioways est né en 2019 du rapprochement de GTP Tech, biotech présente à Toulouse et Labège depuis 20 ans, experte dans le développement de production d'anticorps et de protéines recombinantes et de GTP Nano, spécialiste du remplissage aseptique, dont les installations sont à Toulouse. GTP Bioways exploite quatre sites en France et emploie 130 collaborateurs. La société prévoit de générer un chiffre d'affaires de 20 millions d'euros en 2023.



Crédit photo : Arnaud Spâni

« Nous comblons un manque
flagrant dans le paysage français. »

« Nous sommes une société de services en biotechnologies, un CDMO ; nous allons produire les molécules thérapeutiques de nature protéiques, depuis la R&D, jusqu'aux phases cliniques. Nous développons le procédé, la cellule de production, puis la molécule elle-même en qualité pharmaceutique. Très en amont, nous pouvons aider à choisir le bon candidat. Sur le biomédicament nous sommes spécialisés sur tout ce qui est protéines : anticorps, enzymes... La période Covid a bien mis en lumière que le pays avait laissé passer le train de la bioproduction. En effet, la France accusait en 2020 un net retard dans la production des biomédicaments : sur les 76 autorisées en Europe, seulement 5 biothérapies étaient produites en France contre 21 en Allemagne, et 12 en Italie. Aussi nous avons répondu à l'appel d'offre inscrit en ce sens, dans la stratégie d'accélération biothérapie et bioproduction du plan France 2030. L'objectif à cet horizon est de produire 20 biomédicaments en France. »

Comblant le retard français

« Nous investissons 12 M€ dans l'installation de deux autres unités de production microbienne (échelle kg) et mammifère (échelle g), avec l'idée de devenir la référence européenne dans le monde de la production BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) de biomédicaments. Nous sommes désormais la seule entreprise en France capable d'accompagner les sociétés de biotechnologie en système microbien et mammifère à plusieurs échelles de volume. Notre nouvelle unité en système mammifère est en effet conçue pour la production en petits lots de protéines et d'anticorps : de quelques milligrammes à quelques grammes. L'installation va répondre à une demande croissante sur ce segment qui couvre de nombreuses applications dans les domaines des vaccins et des thérapies cellulaires. Elle comble un manque dans les capacités des CDMO européens et va fournir un coût au gramme optimisé. Nous serons les seuls à produire à cette échelle, c'est un besoin qui émane particulièrement des thérapies cellulaires. Les essais sont réduits et il faut des petites quantités. »

« Sur 76 biomolécules autorisées
en Europe en 2020, seulement 5
étaient françaises. »

« Les premiers lots cliniques à sortir de cette ligne seront un vaccin nasal contre le SRAS-CoV-2 mis au point par la biotech française LovaTech. Nos clients sont des jeunes biotechs 70% France, 30% export : Angleterre, Scandinavie, Belgique, avec une forte croissance de la demande venant des USA sur les systèmes d'expression microbiens. Il est clair que nous comblons un manque flagrant dans le paysage français, c'est-à-dire la capacité d'aller plus vite vers la preuve de concept, l'essai clinique. Afin de réaliser des essais chez l'Homme, il faut des moyens financiers bien sûr, il faut également des entreprises comme la nôtre. L'accompagnement en bioproduction faisait défaut en France, nous comblons ce manque. »

Réindustrialiser le pays

« Nous vivons une période de réindustrialisation : tant mieux, parce qu'il faut rattraper nos dépendances aux pays voisins ou asiatiques, notamment dans le domaine de la santé. Le fait que nous ayons été aidés chez GTP Bioways à ces niveaux-là, prouve que nous sommes enfin identifiés. Sommes-nous pour autant perçus comme une industrie stratégique ? Nous attendons beaucoup de l'alliance France Biolead, qui est née de l'ambition partagée des acteurs de la bioproduction française - dont GTP Bioways, est membre fondateur - et de l'Etat. L'idée c'est de faire de la France le leader européen de la bioproduction de médicaments innovants en accélérant le développement de l'outil industriel et des innovations technologiques. C'est une avancée pour la structuration de la filière. Notre ambition chez GTP Bioways s'inscrit dans cette voie, être le référent européen dans la bioproduction et l'accompagnement des entreprises biotechnologiques jusqu'aux phases cliniques 1 et 2. Parce que beaucoup de projets s'arrêtent ici »

Les biomédicaments, c'est quoi ?

Les biomédicaments sont une gamme de médicaments dont la particularité est d'être produits à partir d'une source biologique vivante telles que des cellules ou bactéries. Une grande partie de ces biomédicaments sont des protéines dites « recombinantes », car produites par un micro-organisme dans lequel un gène étranger (en l'occurrence humain), permettant de fabriquer la protéine d'intérêt, a été introduit. On retrouve des biomédicaments dans différentes classes de produits pharmaceutiques, comme les vaccins, les protéines recombinantes, les hormones ou encore les anticorps monoclonaux. Les biomédicaments concernent aussi des produits de thérapies innovantes, comme la thérapie génique qui consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules ou tissus du patient pour traiter une maladie, la thérapie cellulaire (transplantation de cellules saines à un patient afin de remplacer des cellules malades) ou encore la thérapie tissulaire (greffes de tissus vivants). La bioproduction regroupe l'ensemble des procédés et biotechnologies permettant de produire ces biomédicaments.

Entretien avec Olivier Boisteau,
VP de Clean Biologics,
et membre fondateur de France Biolead.

Clean Biologics : la relocalisation de la production de médicaments

Autour de Clean Cells, laboratoire spécialisé en contrôle qualité des produits biologiques, créé au début des années 2000, Olivier Boisteau a bâti un groupe de plus de 215 personnes et 33 millions d'euros de revenu, Clean Biologics. La petite entreprise vendéenne a bien grandi, et elle quadruple aujourd'hui ses moyens et infrastructures, devenant le plus grand laboratoire européen d'analyses et de banques de cellules destinées à la création de biomédicaments. Très impliquée sur la question de la souveraineté nationale en matière de production de bio médicaments, l'entreprise poursuit une stratégie de croissance organique pour démultiplier les capacités d'analyse de médicaments biologiques et envisage de nouvelles acquisitions.

« Les entreprises
de l'AFSSI
sont dans la
souveraineté
depuis très
longtemps. »

Nous nous parlons juste au moment où le gouvernement annonce que 450 molécules thérapeutiques critiques vont être classées comme « essentielles », et que 25 médicaments parmi les plus consommés, dont le doliprane, doivent être produits en France.

OB : « Oui, ne ratons pas ce virage. Même si nous ne sommes pas un producteur de lot commerciaux, je dirais aujourd'hui, comme d'autres sociétés au sein de l'AFSSI, que nous sommes des catalyseurs d'installation de site de production, ce qui n'était pas le cas avant. Par exemple, le nouveau bâtiment que nous venons d'installer autour du « bio safety testing » participe au pouvoir d'attractivité de notre pays ; nous avons investi 22 millions d'euros pour construire le plus grand site – 5250m² – de contrôle qualité des médicaments biopharmaceutiques et de production de banques de cellules et de virus d'Europe ; même un leader comme Charles River ne présente pas sur le continent une telle infrastructure. »

C'est un acte de souveraineté...

OB : « En effet, mais n'oublions pas que les entreprises de l'AFSSI sont dans la souveraineté depuis très longtemps, bien avant que la notion occupe le devant de la scène médiatique. Le problème récurrent c'est que nous sommes peu visibles, peu écoutés donc. Il faut peut-être se concentrer, grandir en tous cas. Nous ne sommes pas perçus comme la filière stratégique que nous sommes effectivement. »

« Nous ne sommes pas perçus
comme la filière stratégique que
nous sommes effectivement. »

Clean Biologics a bien grandi ...

OB : « Oui, il faut atteindre une masse critique. Le groupe Clean Biologics détient 100% de 3 entités : Clean Cells, point de départ historique au début des années 2000 (contrôle qualité des produits biologiques), qui représente 70% du revenu. Naobios (développement de procédés et production de lots cliniques de vaccins viraux) et Biodextris à Montréal (positionné sur les vaccins protéiques et viraux). Deux structures sont des purs CDMO, l'autre est plutôt un CTDMO, le T pour testing : la terminologie est peu connue, mais on la trouve désormais dans les rapports financiers du secteur, je la trouve très parlante. La petite entreprise Vendéenne est un groupe international ; à horizon de 5 ans, nous allons encore grandir, par croissance organique et par croissance externe »

Une opinion sur le plan innovation santé 2030 ?

OB : « Même si nous sommes au service d'une innovation pensée ailleurs, nous sommes plus bien plus que des sous-traitants, notre innovation porte dans le développement de nouvelles méthodes analytiques. Et c'est cette volonté d'innovation qui nous a poussés

à créer CleanCells, par le constat qu'on pouvait servir la science autrement que par la course à la publication. Nous voulions améliorer les thérapies, nous pensions avoir un rôle à jouer et nous l'avons en effet... Pour revenir au plan, la France ne représente que 20% de notre chiffre d'affaires ; l'innovation en santé consomme du cash certes, mais il y a d'autres leviers à activer pour que la France soit un leader, notamment autour du temps de mise sur le marché. Il est trop long en France, aussi à cause de freins et blocages réglementaires et législatifs, ce qui ralentit la croissance du marché des biotechs, pour la première fois ! C'est un bâton dans les roues, très franco-français. Par exemple, quand nous travaillons à partir de micro-organismes et toxines hautement pathogènes, il existe une liste 100% française, avec tout un tas de règles et de contraintes qui ralentissent nos process. Certains clients se lassent et vont voir ailleurs. J'ai une biotech suédoise, dont on n'a pas pu recevoir les échantillons, qui est partie pour cette raison, nous faisant louper l'opportunité d'un contrat à deux millions d'euros... »



Entretien avec Christophe Priou, CEO

ERBC au cœur d'une stratégie nationale

ERBC (European Research Biology Center) basée à Baugy (France), et à Rome (Italie), est née en novembre 2019, lorsque CERB (France), créée en 1973, a acquis RTC (Italie). En fusionnant les portefeuilles complémentaires d'études de pharmacologie et de toxicologie, ERBC couvre tout le spectre des études réglementaires précliniques permettant l'initiation des phases I, II et III des essais cliniques et l'enregistrement du dossier de mise sur le marché.

Sur un marché où il faut atteindre une taille critique, ERBC est désormais un des leaders indépendants en Europe dans son domaine.

« Sans nos entreprises de la filière préclinique, il n'y a pas de médicaments nouveaux en Europe. »

« Notre ambition de développement colle à la nécessité de souveraineté. »

ERBC en quelques mots ?

CP : « ERBC offre à ses clients — des start-ups des biotechnologies, des industriels de la pharmacie et de la chimie — les services précliniques leur permettant de développer leurs molécules depuis les phases de découverte jusqu'à la soumission des dossiers de mise sur le marché. Notre offre repose avant tout sur les talents et leurs expertises stratégiques, scientifiques et réglementaires en termes de développement des médicaments et des substances chimiques. En partenariat avec nos clients, nous mettons en place la bonne stratégie de développement leur permettant d'investir au mieux dans les bonnes molécules. Nos experts sont capables d'accompagner les innovations de rupture issues des biotechnologies comme de développer des petites molécules chimiques. Pour ce fait, nous disposons d'une infrastructure de laboratoires répartis sur cinq sites en France et en Italie. Avec 340 personnes dont la moitié en France, nous sommes une entreprise importante au sein de l'AFSSI. Et notre ambition de développement, aussi bien par croissance organique que par croissance externe, colle à la nécessité de redonner à la France et à l'Europe leur souveraineté perdue en termes de développement préclinique. »

La souveraineté, représentée par une filière préclinique forte est un des messages que l'AFSSI souhaite faire entrer dans la tête des pouvoirs publics.

CP : « Sans nos entreprises de la filière préclinique, il n'y a pas de médicaments nouveaux en Europe... Dès les années 90 et ce de façon concomitante avec l'émergence des biotechnologies, le paradigme du développement préclinique des médicaments passe du « tout fait à la maison » à l'externalisation dans des laboratoires experts, permettant ainsi l'émergence des CROs, comme ERBC. La crise économique de 2008 a aussi accéléré la mutation de notre secteur d'activité dans ce sens. Le désinvestissement de la recherche préclinique au sein des organisations des grands industriels de l'industrie pharmaceutique et chimique s'opère depuis presque vingt ans ; il fut progressif, il est maintenant acté. Les

start-ups et les biotechs, quant à elles, ne peuvent pas matériellement créer et entretenir les infrastructures nécessaires au développement préclinique de leurs molécules. En harmonie avec les autres CROs experts de l'AFSSI, ERBC collabore et travaille pour créer les médicaments du futur. L'AFSSI est une association essentielle qui valorise une filière clef à la souveraineté Française et Européenne. »

Votre point de vue sur les tensions au niveau de l'utilisation des animaux à des fins scientifiques ?

CP : « Deux obligations essentielles de toute société sont de nourrir et soigner sa population. Il est donc indispensable de créer et produire les aliments et les médicaments qui permettent de les remplir. En quoi la pression sociétale que nous constatons sur ceux qui nourrissent les gens et ceux qui créent les médicaments qui les soignent, est-elle juste et justifiée ? En ce qui concerne la création de médicaments, les pays du monde entier sont d'accord et la réglementation est très claire, le développement du médicament implique, entre autres, un passage chez l'animal avant l'expérimentation chez l'homme. Parce que l'animal, comme l'homme, présente la complexité et les compétences physiologiques que nul autre modèle ne possède, les études *in vivo* font parties de l'ensemble des outils scientifiques permettant d'assurer que la molécule développée est efficace et bien tolérée. Le législateur en a donc fait un impératif réglementaire avant toute expérimentation chez l'homme partout dans le monde. A côté des études *in vivo*, l'utilisation de modèles *in silico* et *in vitro* permet de réduire très significativement le nombre d'animaux utilisés dans les études *in vivo*. Nous œuvrons tous en ce sens en Europe, région du monde qui s'est donnée les règles les plus strictes en la matière. »

Le cadre légal n'est pas si strict dans certains pays...

CP : « La globalisation du marché du développement préclinique a permis à d'autres régions du monde d'offrir leurs services. Plus que le prix, il convient aux donneurs d'ordres de s'assurer de la qualité scientifique et de la recevabilité réglementaire des

études conduites ; il convient aussi de s'assurer scrupuleusement de l'origine des animaux et des conditions éthiques et bien-être de leur utilisation. Par leur choix, c'est leur responsabilité sociétale qu'ils engagent. »

Vous êtes un acteur global, par le spectre complet des services que vous proposez. Le temps de développement du médicament est-il toujours aussi long ? Autant d'appelés et si peu d'élus ?

CP : « On parle toujours de 10.000 molécules découvertes pour un médicament mis sur le marché. La durée totale du développement d'un candidat médicament est, depuis longtemps, autour de dix ans. Pour que le patient puisse bénéficier d'un traitement qui le soigne au plus vite, chaque jour compte. L'excellence du travail en partenariat entre les donneurs d'ordre, les CROs et les autorités de tutelle ont montré, récemment, qu'il était possible de développer des vaccins efficaces et bien tolérés en quelques mois seulement. Des leçons peuvent être tirées de ces succès. Ceci permet d'espérer des temps de développement accélérés pour le futur. »

Pourquoi les biotechs viennent-elles chez vous ?

CP : « Parce que nous les écoutons et ce afin de mieux répondre à leurs besoins ! Nous proposons les études qui sont nécessaires et suffisantes pour répondre à la fois à leurs objectifs scientifiques, réglementaires et financiers. »

Si je suis une jeune biotech, ERBC n'est-elle pas une entreprise trop grande pour moi ?

CP : « Mettez nos 340 collaborateurs en regard des 20.000 du numéro 1 mondial... Nous sommes capables d'assurer la totalité du développement préclinique réglementaire. Nous travaillons avec l'esprit de constituer un partenariat entre les équipes du donneur d'ordre et les nôtres. La proximité du lien est clef pour répondre aux défis du développement préclinique. C'est pour cela que les pouvoirs publics doivent veiller à la préservation de cette filière, et à favoriser l'émergence de leaders sur nos territoires. »

Active Biomarkers : comment attirer et développer les talents

Entretien avec Marc Essodaigui,
CEO d'Active Biomarkers



Le cœur de métier d'Active Biomarkers est le suivi des biomarqueurs, un outil puissant pour mesurer de manière objective l'efficacité d'un médicament, prédire sa sécurité, documenter son mécanisme d'action et son impact potentiel pour le patient. Avec des décennies d'expertise dans l'analyse des biomarqueurs, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et les tests d'immunogénicité, Active Biomarkers transforme des échantillons cliniques précieux et uniques en données fiables pour guider le développement de thérapies innovantes. Fondée en 2011 à Lyon et dotée de laboratoires de pointe de niveau BSL2 de pointe, Active Biomarkers s'est spécialisée dans plusieurs aires thérapeutiques telles que l'oncologie, les maladies infectieuses, les pathologies inflammatoires ou les maladies neurodégénératives. L'entreprise qui compte 40 collaborateurs a fait l'objet d'une acquisition en Septembre 2022 par le groupe KCAS (Etats-Unis), soutenu par le fond d'investissement Vitruvian Partners.

Le recrutement dans la filière semble devenir un problème récurrent...

ME : « La spécificité des entreprises de l'AFSSI, c'est qu'en général, elles sont spécialisées sur une technologie où il y a peu d'équivalent. Elles vont développer un savoir-faire qui leur est quasiment unique. Par ricochet, les métiers dans ces entreprises sont spécifiques eux aussi ; la multitude de métiers que nous menons les uns les autres est insoupçonnée. À titre d'exemple, un chef de projet (Scientist) chez nous peut être amené à coordonner des analyses sur des sujets très différents tels que le développement d'un vaccin contre la Grippe, d'une thérapie cellulaire contre le cancer ou encore un anticorps thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. De formation

docteur ou ingénieur en général, il/elle développe donc une forte polyvalence et une grande curiosité scientifique. Depuis deux ans environ, malgré l'attractivité de notre entreprise, nous commençons à rencontrer des difficultés pour recruter ou retenir certains profils techniques. Pour certains métiers nous sommes même dans ce que j'appelle une situation de marché inversé avec des candidats, qui répondent désormais « - Bien, votre boîte, qu'est-ce qu'elle va m'apporter ? ». Cette tendance post-COVID s'observe également aux Etats-Unis. Ils l'ont appelée the Great Resignation ou « grande démission » avec dans certains secteurs ou certaines entreprises des taux de plus de 40% de turn-over.

Heureusement nous sommes loin de ce niveau au sein d'Active Biomarkers car devoir remplacer et former quatre personnes sur dix peut être très lourd à gérer, en particulier pour une PME. »

A propos du shift Covid, comment avez-vous vécu la période ?

ME : « Il faut rappeler tout d'abord que plus de 70% de notre chiffre d'affaires est réalisé à l'international. En tant qu'ancienne filiale indirecte de l'Institut Mérieux, nous avons par ailleurs déjà un savoir-faire reconnu dans le domaine des maladies infectieuses et des vaccins. Nous avons donc tout naturellement eu l'opportunité d'accompagner trois projets Covid avec beaucoup de succès. Les plus grandes difficultés que nous

avons rencontrées étaient liées à des problèmes logistiques avec des transports internationaux plus compliqués, des retards voire des ruptures sur la chaîne d'approvisionnement, le durcissement du dédouanement... Le Covid a révélé encore plus la force de notre équipe, et nous avons eu la chance de poursuivre nos activités sans fermer un seul jour pendant la pandémie. Des entreprises clientes nous ont appelé en nous disant « Merci vraiment d'avoir continué, vous avez sauvé notre programme de recherche ». D'un point de vue organisationnel, comme beaucoup d'autres, nous avons mis en place un plan de continuité de l'activité, implémenté le télétravail pour les salariés éligibles, introduit de nouvelles modalités de travail en équipe et renforcé la sécurité informatique ».

Revenons au recrutement ; le vivier des talents se trouve dans les mêmes écoles ? Vos entreprises recrutent au même endroit finalement...

ME : « Oui, les universités et les écoles françaises fabriquent d'excellents cerveaux. Outre la fuite des talents à l'international, nous constatons une tendance qui défavorise les circuits courts alors que nous en avons également besoin. Plusieurs collègues chefs d'entreprises de notre secteur font le même constat : tout le monde ne doit pas forcément se destiner à des études longues et nos entreprises commencent à être confrontées à une pénurie de vocation chez les techniciens. J'ai même constaté à plusieurs reprises sur certains CVs le titre « d'assistant ingénieur », comme s'il était péjoratif de dire « technicien » alors que c'est un magnifique métier, tellement important ! Le technicien chez nous est celui qui a la possibilité de transformer un échantillon biologique, unique, irremplaçable, en information décisive pour les patients grâce à son savoir-faire. C'est énorme comme talent ! »

Comment faire rêver les candidats pour les embaucher, et les collaborateurs pour les garder ?

ME : « En tant qu'entreprise de services, notre plus grande richesse réside forcément dans le capital humain. Il est donc essentiel d'avoir une politique de

ressources humaines qui soit attractive pour les nouveaux talents et cohérente pour les retenir. Au sein d'Active Biomarkers elle se décline autour de plusieurs fondamentaux : nous privilégions les CDI, des grilles salariales révisées à la hausse régulièrement, une participation au capital de l'entreprise pour tous les salariés, un plan de formation et de développement personnel pour chaque collaborateur, et une part de salaire variable indexée sur les performances de l'entreprise pour tous les salariés. La couverture sociale (mutuelle, retraite) est également fondamentale. Nous réfléchissons actuellement à renforcer l'engagement de nos collaborateurs au travers d'une stratégie RSE participative. »

Un gros turn-over chez Active Biomarkers ?

ME : « Historiquement faible, et c'est ma grande fierté parce nous faisons moins que la moitié de la moyenne du secteur. Bien sûr certains collaborateurs, surtout après le COVID, ont décidé de suivre d'autres chemins. J'ai par exemple une collaboratrice qui est partie pour faire tout autre chose ; mais elle m'a parlé de ce projet 6 mois auparavant. Nous avons donc préparé sereinement sa sortie et son remplacement. Tout le monde y gagne quand on a l'opportunité d'aborder ces sujets de façon constructive. »

« Nous nous trouvons pour la première fois dans une situation de marché inversé. »

Et la passion, ça compte aussi, non ?

ME : « Il y a la science en effet, et elle est passionnante. J'ai toujours été fasciné, et c'est encore le cas. Cet émerveillement incroyable après la lecture de certains articles apportant une nouvelle avancée scientifique. Recherche fondamentale, recherche appliquée... En réalité, c'est le même continuum de connaissances, la science ne peut pas s'imaginer autrement que de manière collective. Quand on parle aujourd'hui d'Open Innovation, de Open Science, voire de One Health, ce n'est rien d'autre que ça. Quand quelqu'un a travaillé à un moment donné sur un sujet, une autre équipe, au lieu de redémarrer de zéro, va prendre ça pour creuser un peu plus loin... C'est ça la connaissance et finalement toute l'histoire d'Homo Sapiens. C'est ce qui nous définit. Donc, oui, c'est d'abord l'émerveillement pour la science - c'est ce qui m'a poussé. Plutôt que recherche appliquée, pour qualifier ce que nous faisons, je préfère la notion d'exécution impactante. Est-ce que ce que je fais a potentiellement un impact ? C'est très motivant. »

En septembre 2022, Active Biomarkers est racheté par l'américain KCAS Bioanalytical. Qu'est ce qui va changer ?

ME : « Ce rapprochement répondait à des enjeux stratégiques tant pour KCAS que pour Active Biomarkers. Nous souhaitons nous implanter aux Etats-Unis afin de poursuivre l'accompagnement de nos clients sur leurs phases cliniques avancées (phases 2 et 3). KCAS se trouvait dans une logique équivalente en vue d'un déploiement en Europe. Nous faisons les mêmes métiers avec beaucoup de complémentarités tant technologiques, que commerciales ou géographiques. Rejoindre un groupe tel que KCAS nous permet d'accélérer les investissements indispensables à notre croissance et à notre industrialisation. Nous sommes aujourd'hui 40 collaborateurs et espérons atteindre la barre des 100 collaborateurs d'ici 3 ans par croissance organique. »



p.88 SynapCell et les biomarqueurs du cerveau : révolutionner la façon de développer des médicaments / Corinne Roucard et Yann Roche

p.90 Drugabilis : penser développabilité pharmaceutique avant tout / Joël Vacus

p.94 Atlanchim Pharma : Nous inventons des solutions techniques et chimiques pour obtenir des molécules qui n'existent pas / Ronan Le Bot

p.96 Vibiosphen, le futur ex vivo / Robin Dumas

INVENTER LES TECHNOLOGIES DE DEMAIN

SYNAPCELL

ET LES BIOMARQUEURS DU CERVEAU :

RÉVOLUTIONNER LA FAÇON DE DÉVELOPPER DES MÉDICAMENTS



Photos : Irina Fedorenko - Branding Artisan

Entretien croisé avec Corinne Roucard, présidente de SynapCell et Yann Roche, directeur général.

Leur entreprise accompagne depuis 2005 l'industrie pharmaceutique dans la découverte de nouveaux traitements contre les maladies du cerveau : épilepsie, maladie de Parkinson, maladies neurodégénératives... Une croissance impressionnante, de 37 % en 2021, 68% en 2022, portée par l'international. SynapCell est en effet un cas d'école exemplaire parmi les CRO, avec une R&D qui lui permet d'être une « caution » : l'entreprise s'est en effet imposée ces 10 dernières années comme la référence mondiale des tests précliniques des molécules antiépileptiques. SynapCell a aussi été lauréate en 2022 du concours i-Nov, vague 9, de France 2030 avec son projet de R&D CORTEX.

YR : Outre notre activité de CRO, nous investissons continuellement dans une R&D très forte, une vraie histoire d'innovation, par exemple avec le projet CORTEX, qui nous fait basculer dans une nouvelle version de SynapCell. Depuis 15 ans nous développons une technologie qui permet d'identifier des biomarqueurs de l'activité électrique du cerveau (un biomarqueur est une caractéristique mesurable avec précision, utilisée comme indicateur d'une fonction, d'une maladie ou de l'action d'un médicament NDLR). L'enjeu dans les maladies cérébrales est d'avoir une mesure la plus objective possible, de la maladie et son traitement. Nous avons démontré que nous pouvions révolutionner la façon de développer des médicaments avec ces biomarqueurs. CORTEX va nous permettre d'aller beaucoup plus loin, notamment dans les maladies neurodégénératives. Il existe au sein des CRO des leviers de croissance considérables en particulier grâce à l'innovation; 68% de croissance cette année 2022, une accélération énorme depuis 2019, liée à notre modèle mixte ; les deux activités se nourrissent mutuellement...

« La plupart des traitements épileptiques développés dans le monde passent par notre laboratoire »

CR : Nous ne cherchons pas de nouvelles molécules thérapeutiques, nous créons des solutions de drug discovery basées sur des technologies offrant des réponses concrètes pour nos clients. Par exemple l'épilepsie, où nous sommes vraiment leader. La plupart des traitements anti-épileptiques développés dans le monde passent par notre laboratoire ; notre technologie de rupture est capable d'interpréter l'activité électrique des réseaux neuronaux sous l'effet de molécules chimiques, les candidats-médicaments de demain. Nous avons dans ce domaine

une vraie reconnaissance internationale, notamment via une plateforme du National Institute of Health, du ministère de la santé aux USA, avec laquelle nous sommes sous contrat depuis bientôt 10 ans, c'est un tampon international incroyable pour nous ! Notre plateforme et nos solutions permettent aux groupes pharmaceutiques de gagner plusieurs années pour la validation de leurs médicaments. Nous sommes dans le haut de gamme du préclinique, et les groupes pharma, avant d'acheter une molécule, la font tester chez nous.

YR : Avec nos clients, nous faisons bien plus que de la prestation de services, nous sommes des partenaires et même publions avec eux. Ils cherchent des CRO experts, et la terminologie française, qui met en avant la notion de « services » pour présenter nos sociétés, est en effet un peu réductrice...

CR : Nous travaillons très peu avec la France. Nous faisons 50% de l'activité avec les USA, 20% en Asie, 30% en Europe. Les entreprises qui s'attaquent à la neurologie doivent être très capitalisées, pour tenir la distance et sécuriser leur accès au marché. Les start-up biotechnologiques aux USA se lancent avec souvent plus de 10M\$ au démarrage, pour donner un ordre de grandeur...

YR : Développer un médicament pour le cerveau, c'est 15 ans, 5 milliards d'euros sur la table, et moins de 1% de chance de réussite : une productivité catastrophique donc. L'inspiration initiale de SynapCell vient de ce constat. Pour schématiser, avant, nous avions d'un côté le préclinique qui étudiait des souris dans un labyrinthe, et de l'autre, en clinique, des médecins qui interrogeaient des patients. Il n'y avait pas de mesure objective transposable de l'animal à l'homme. Aujourd'hui, considérons que nous disposons d'une « souris augmentée », avec une mesure objective à l'intérieur du cerveau et pertinente pour le clinicien. On sait à la seconde près quand la molécule est efficace. Cela change tout. Nous avons la capacité d'identifier très tôt les molécules de demain, nous sécurisons le passage chez l'humain. N'oublions pas que lorsqu'une molécule échoue en phase 3, c'est une perte d'un milliard d'euros...

CR : En plus de notre réputation, nous avons bénéficié d'une reprise très forte de l'activité aux USA en 2021-22, qui se maintient à des niveaux conséquents en 2023, malgré un marché plus frileux côté investissements financiers. Nous avons également gagné de nouveaux clients parmi les grands groupes pharmaceutiques européens et japonais. Les volumes de nos contrats d'affaires sont aussi de plus en plus importants...

YR : Le problème majeur dans la croissance, c'est de faire suivre la production ; l'enjeu par ricochet, c'est le recrutement. Trouver des ressources expertes est un challenge. Un neurochirurgien de la souris, c'est rare, alors nous les formons... Nous recrutons à l'international et nous sommes assez fiers aussi de faire revenir en France des chercheurs qui étaient partis à l'étranger ! »

« Lorsqu'une molécule échoue en phase 3, C'est une perte d'un milliard d'euros. »

DRUGABILIS

PENSER DÉVELOPPABILITÉ PHARMACEUTIQUE AVANT TOUT

Entretien avec Joël Vacus,
Fondateur, CEO et CSO de Drugabilis,
vice-président de l'AFSSI



« Notre indépendance nous permet aussi de soutenir des projets dits peu rentables ou peu intéressants industriellement. »

Entre une idée et le marché, il existe déjà des gens compétents... ! Ce sont les CRO de la filière préclinique française. Nous co-construisons l'innovation des startups biotechs.

Drugabilis est une entreprise prestataire de recherche et de développement préclinique - une CRO préclinique - qui assiste principalement des biotechs aux stades les plus précoces de leurs programmes de R&D, mais aussi des laboratoires publics de recherche dans leurs programmes de maturation, avec l'objectif d'accélérer la sélection des molécules actives les plus aptes à franchir avec succès toutes les étapes du développement pharmaceutique. Nous apportons en effet très tôt dans le processus d'évaluation et de sélection des composés la prise en compte de paramètres spécifiques liés à la développabilité pharmaceutique du futur médicament. Nous aidons nos clients à conduire de façon optimale l'étude de leurs composés pour identifier plus vite ceux les plus industriellement développables. Nous évitons ainsi de nombreuses études peu utiles en préclinique et accélérons la sélection des molécules plus prometteuses.

Intervenir au stade précoce, une approche unique sur le marché

Nous sommes avant tout des scientifiques qui travaillent très tôt et en étroite collaboration avec les «chercheurs» à qui nous permettons la prise en compte des problématiques industrielles des «développeurs». Forts

de notre connaissance des processus industriels, nous constituons un véritable partenaire d'interface entre la recherche et le développement industriel. Intervenir ainsi très tôt dans le processus est une approche assez unique sur le marché des CRO. Nos méthodologies expérimentales originales nous permettent de travailler sur les très petites quantités d'actif disponibles aux stades précoces des projets. Nous étudions les profils physico-chimiques et biopharmaceutiques des composés de recherche et futurs candidats-médicaments, concevons des formulations précoces qui sécurisent la conduite des études in vivo - efficacité, pharmacocinétique, toxicité précoce - et identifions les formes cristallines du principe actif à engager en développement. Surtout enfin, nous interprétons tous les résultats et conseillons méthodiquement nos clients sur les choix à faire en vue des étapes ultérieures du développement pharmaceutique préclinique puis clinique.

Eviter tôt les impasses pour accélérer le processus de développement du médicament

En recherche (stade précoce), toutes les problématiques du développement industriel ne sont généralement pas du tout connues. Bien souvent nous voyons arriver des molécules qui seraient des candidats-médicaments « idéaux », mais dont les propriétés s'avèrent vite bien peu compatibles avec les contraintes d'un développement industriel réel. Certains composés ne sont pas stables, d'autres pas biodisponibles. Certains, très mal formulés ou pas cristallisés, ont été mal évalués... Pour minimiser les

risques de devoir conduire plusieurs fois les mêmes étapes, nous accompagnons les chercheurs en amont dans les choix de structures chimiques, la validation des modèles, la réalisation des études in vivo avec des formulations pertinentes, de sorte à correctement sélectionner dès le début les bonnes options. Nous ne sommes pas là pour décourager des projets, mais bien pour éviter les impasses. Le plus important aux stades précoces c'est d'éliminer les mauvaises pistes, de sorte à franchir plus efficacement les études ultérieures de développement du médicament, dans l'objectif d'une atteinte rapide des études cliniques. À Drugabilis, nous sommes fiers de soutenir aussi des projets moins rentables ou moins intéressants industriellement, comme ceux portant sur des cancers rares ou des maladies négligées, car nous croyons que chaque vie compte et que chaque patient mérite une chance de guérison.

Il y a 18 ans, j'ai créé Drugabilis après la fermeture d'un centre de recherche pharmaceutique. Je réfléchissais depuis longtemps à sécuriser la transition des projets thérapeutiques précoces au passage de l'interface entre la Recherche et le Développement Pharmaceutique. Nous avons depuis travaillé sur des milliers de composés et accompagné plus de 250 clients, principalement des biotechs françaises et européennes. Notre activité, rare dans le paysage des CRO, s'est bien souvent révélée clé pour nos clients. Forts de notre indépendance, nous donnons aussi de notre temps et de nos ressources à des projets dits moins rentables, comme certains portant sur des cancers rares comme l'ostéosarcome ou sur des maladies négligées comme la leishmaniose. Je tiens beaucoup à cela. Je suis par ailleurs convaincu du rôle décisif que pourraient jouer les PME françaises de la filière de l'AFSSI dans l'accompagnement des projets d'innovation issus de la recherche publique.



Les freins et les dangers de la filière préclinique

Les difficultés du développement de notre filière en France ne proviennent peut-être pas tant de la taille parfois modeste des entreprises qui la composent, que du manque de connaissance par les pouvoirs publics du fonctionnement intime de notre secteur d'activité, et par conséquent du manque d'intégration de notre filière, maillon essentiel de l'innovation en Santé, aux stratégies industrielles nationales. N'oublions pas en effet que l'innovation des biotechs prend corps dans nos laboratoires ! Dans nombre de pays, les prestataires précliniques privés sont totalement intégrés aux stratégies nationales. C'est l'une des voies vers laquelle il nous faut aller et c'est une des missions de l'AFSSI que d'éclairer ce chemin. Clairement oui, il devrait y avoir plus de collaborations entre nos entreprises et la Recherche Publique. Bien-sûr, nous devrions pouvoir plus facilement obtenir de l'Etat des garanties bancaires lors du financement de nos infrastructures et de nos laboratoires, le financement bancaire classique étant plus adapté au commerce et à l'artisanat. Oui aussi, les filières de l'enseignement supérieur devraient préparer plus de jeunes à rejoindre nos PME, y compris aux postes clés que sont ceux des technicien(ne)s supérieur(e)s en laboratoire ! Mieux connecter tous les acteurs, n'est-ce pas le

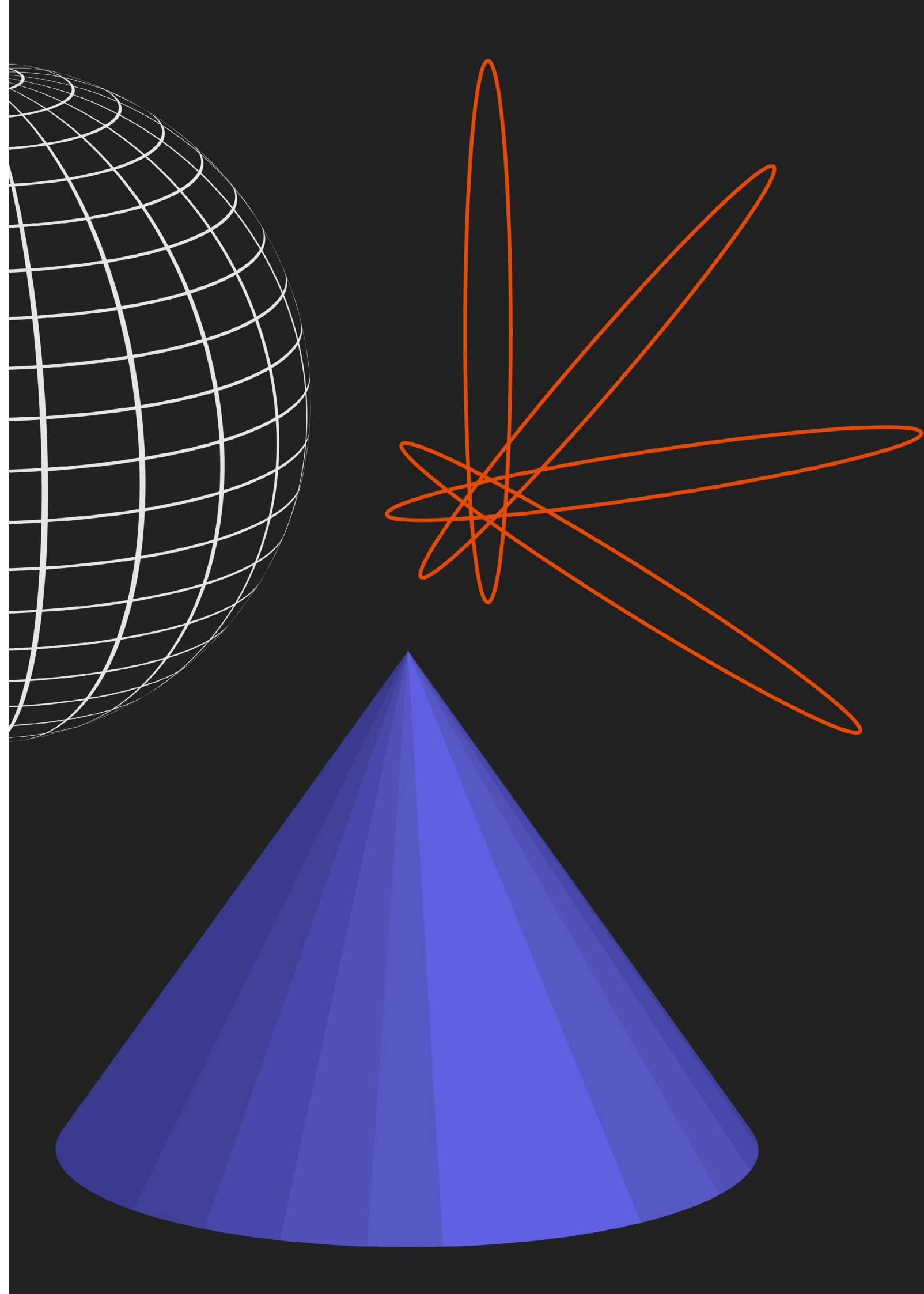
rôle de la nouvelle Agence de l'Innovation en Santé ? Nous attendons beaucoup de ce côté-là. Le travail que nous menons sur la visibilité de nos métiers vise ainsi à la mise en place de mesures propres à accroître encore la capacité de la filière préclinique française à mener en France une R&D de grande qualité pour le secteur biotech français, mais aussi pour l'international. Cela passe par cette meilleure intégration de nos entreprises aux stratégies nationales que l'AIS aura les moyens de venir appuyer.

Pour une plus forte collaboration entre recherche publique et PME prestataires de R&D préclinique

L'Etat souhaite depuis longtemps voir davantage d'innovations issues des travaux de la Recherche Publique arriver au marché. Certains grands organismes publics de recherche souhaiteraient aujourd'hui pour cela se doter de leurs propres infrastructures de développement préclinique. Cela me semble paradoxal. L'Etat ne devrait-il pas plutôt encourager la Recherche Publique à s'appuyer sur les expertises et les infrastructures de la filière PME nationale existante ? En externalisant chez nous les étapes précliniques, la

Recherche Publique bénéficierait plus efficacement et à moindre coût de l'apport de professionnels compétents. La commande publique viendrait renforcer la compétitivité de nos PME, accroîtrait la création d'emplois pérennes de haut niveau et non délocalisables sur le territoire national, et renforcerait la souveraineté de la France en matière de capacités de R&D en Santé. L'innovation ne peut pas sortir efficacement que de la seule recherche publique. Pour la renforcer, il est essentiel de favoriser la collaboration, en orientant une part de la commande publique des organismes de recherche vers les PME prestataires précliniques nationales, véritables partenaires de la R&D, repensant probablement au passage les procédures d'appels d'offres des marchés publics qui permettent encore parfois à des équipes publiques la sous-traitance vers des pays à bas coût non européens ! Un équivalent français du Small Business Act américain serait vraiment bénéfique à nos écosystèmes PME.

« Il devrait y avoir plus de commandes publiques vers nos entreprises. »

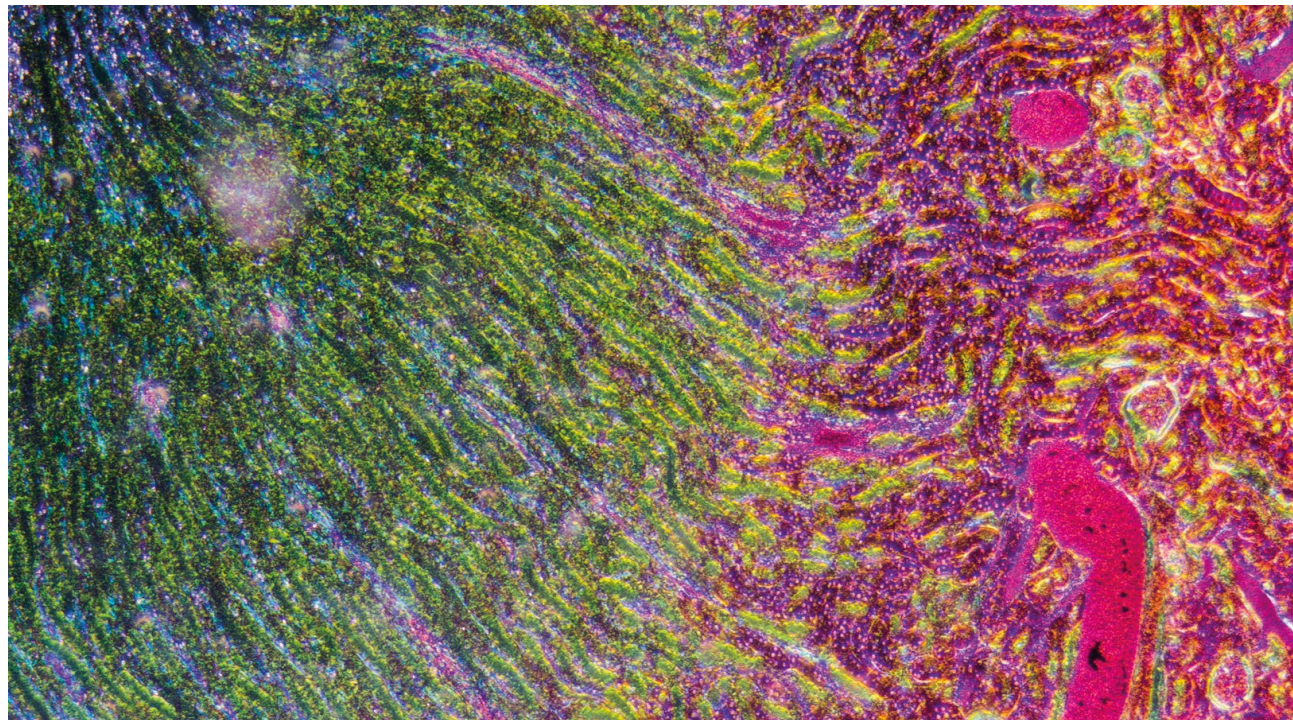


ATLANCHIM PHARMA

NOUS INVENTONS DES SOLUTIONS TECHNIQUES ET CHIMIQUES POUR OBTENIR DES MOLÉCULES QUI N'EXISTENT PAS

Entretien avec Ronan Le Bot, fondateur et CEO.

AtlanChim Pharma est un laboratoire de recherche expert en synthèse chimique à façon de molécules complexes à l'échelle du milligramme à quelques grammes. Son fondateur, Ronan Le Bot, pilote également à travers le groupe AltAntA, Atlantic Bone Screen, dont le métier est l'expertise biologique de molécules ciblées sur les maladies osseuses, et Atlanthera, une biotech prometteuse qui travaille depuis 13 ans sur « une forme très rare de cancer osseux, qui touche 150 nouveaux cas en France, par an, et 2 000 en Europe. Ce marché est trop petit pour intéresser les grands labos. Nous avons la preuve que notre thérapie fonctionne ».



« Il est difficile de trouver des fonds pour le développement des CRO, ils sont hors champs du traditionnel financement de l'innovation. »

Votre métier en quelques mots ?

RLB : « Nous sommes des purs chimistes organiciens : nous inventons des solutions techniques et chimiques pour obtenir des molécules qui n'existent pas ; nous travaillons d'après ce qu'il y a dans la tête d'un chercheur : nous concevons la recette, et nous l'éprouvons. « *Building molecules from ideas* » est notre credo, il colle bien à la réalité; nous intervenons au tout début de la chaîne, en œuvrant pour les preuves de concept. Nous produisons quelques milligrammes, et notre projet est de monter en échelle, celle du kilo. »

Vous êtes des innovateurs, bien plus que des sous-traitants...

RLB : « En tant que CRO, pour la qualité de la science comme pour la qualité d'exécution, nous nous devons tous d'être à la pointe. Je rappelle toujours à nos équipes qu'avec le nombre de produits en essais cliniques, elles peuvent être fières de leur contribution à l'innovation. Sur la biologie, j'ai peu de concurrents : même si les marchés que nous ciblons sont très porteurs aujourd'hui eut égard au vieillissement de la population, la barrière à l'entrée - financière et technologique - nous protège. Nous sommes moins de 10 dans le monde... Nous sommes bien identifiés en Europe, un peu aux USA. 60% de notre activité sont réalisés à export, cela peut monter à 70%. »

Les entreprises de l'AFSSI sont en effet des champions de l'exportation. Qu'en est-il de la concurrence ?

RLB : « La concurrence Asie était très importante en pré-Covid, pour des raisons de coûts. Aujourd'hui les sponsors veulent sécuriser la chaîne, et privilégient l'Europe. Coût, délai et

qualité sont les 3 critères - dans cet ordre-là - pour nous sélectionner. Et nous collaborons avec des membres de l'AFSSI ; si nous avons peu d'échange en chimie, nous en avons beaucoup en biologie, et nous sommes capables de monter des offres communes, de travailler en réseau. Sur tout, nous pouvons présenter à nos propres sponsors des experts sur des problématiques très pointues. Ce que nos clients apprécient particulièrement, par le gain de temps énorme réalisé. »

Allez-vous profiter de la manne financière du plan 2030 ?

« Le plan 2030 et les milliards à la clé pour l'innovation vont profiter d'abord aux biotechs françaises, et aux CRO par ricochet. Tant mieux, car à part chez Bpifrance, il est difficile de trouver des fonds pour le développement des CRO, qui sont hors champs du traditionnel financement de l'innovation. Les CRO pourraient aller plus vite avec des outils financiers taillés pour eux. La réponse qu'ils reçoivent est l'exact opposé de ce qu'entendent les biotechs ; c'est : « *soit rentable et on verra après. Peut-être* ». »

Vous êtes à la fois CRO et biotech.

RLB : « Nous avons plusieurs métiers en effet, dont un autre CRO qui se nomme Atlantic Bone Screen, spécialisé dans l'ostéoarticulaire, les maladies de l'os et du cartilage. Nous évaluons ici le potentiel d'efficacité ou de toxicité dans ces domaines. Nous construisons les protocoles avec les clients, nous n'avons pas de modèle de catalogue, tout est à façon, sur mesure. Nous disposons d'une animalerie, avec des rongeurs. Pour les plus gros animaux, nous avons un partenaire spécialisé... Notre troisième métier, à travers une société indépendante là aussi, nous fait quitter le monde des CRO, pour une activité de biotech pure. Atlanthera est née en 2011 - les deux autres respectivement en 2004 et 2008 - et développe nos propres médicaments, pour traiter un type de cancer, tumeur osseuse primitive et métastases osseuses. Les deux sociétés peuvent intervenir comme CRO pour Atlanthera. La montée en échelle prévue par Atlanchim Pharma découle de la difficulté que nous éprouvons en Europe pour trouver un partenaire capable de cela, sur une échelle au kilo. »

Que propose Atlanthera, exactement ?

RLB : « Avec Atlanthera, nous avons inventé un nouveau type de molécule chimique. Pour schématiser simplement,

c'est une petite camionnette chimique, qui ne sait se garer que sur l'os. S'il y a un cancer au niveau de l'os, les portes de la camionnette s'ouvrent, et libèrent un agent anti-cancéreux. Les portes ne s'ouvrent pas sinon. Nous sommes donc sur le premier anti-cancéreux non toxique, un first in class, nous le verrons bientôt. Nous utilisons un anti-cancéreux existant, qui est le gold standard du secteur. Là où notre innovation est révolutionnaire, c'est avec le véhicule que nous lui créons, et surtout sur avec ses portes coulissantes ! Nous entrons en clinique en 2024, treize années après le début. C'est long, certes, mais le taux d'attrition de notre secteur a changé. Nous ne faisons plus du screening comme il y a 20 ans, où on explorait 100.000 pistes pour en suivre une seule. Nous sommes plus ciblés, d'une manière générale, dans notre secteur. Les coûts énormes des essais cliniques ont été persuasifs également, pour l'industrie. »

« Avec Atlanthera, nous avons inventé un nouveau type de molécule chimique, révolutionnaire, pour le cancer des os. »

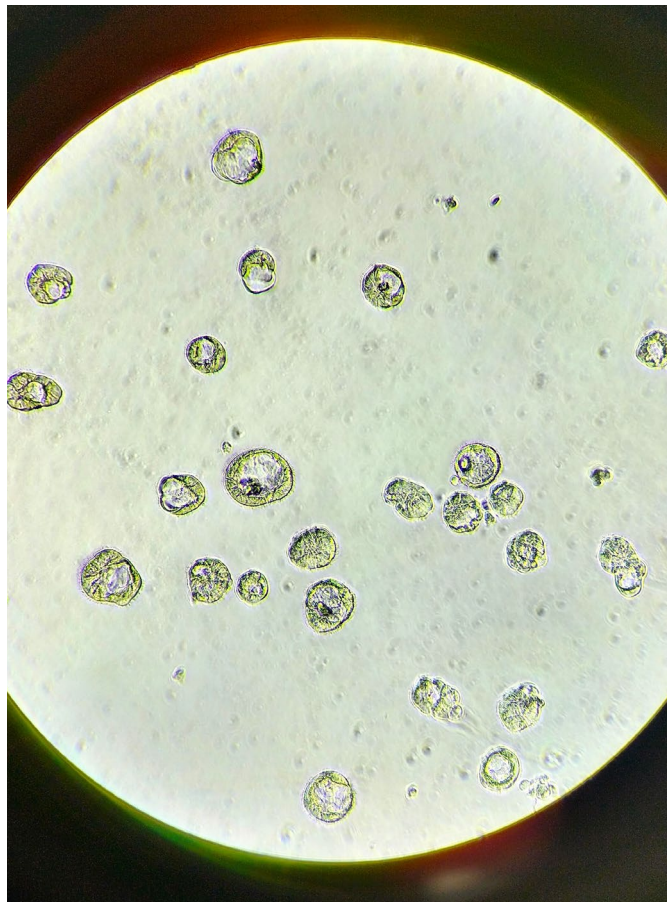
VIBIOSPHEN

LE FUTUR EX VIVO



Entretien avec Robin Dumas, CBO de Vibiosphen, un des acteurs français du sujet

À mi-chemin entre modèles in vivo et in vitro, un nouvel outil prend de l'importance et pourrait densifier les découvertes de nouvelles thérapies : les modèles ex vivo 3D à base d'organoïde. Depuis une quinzaine d'années, des biologistes travaillent sur des versions miniatures de nos organes. En imitant leur structure et leurs fonctions, ces organoïdes ouvrent la voie à de nombreuses applications : tester des médicaments, personnaliser les soins ou améliorer la thérapie cellulaire.



« Les organoïdes ont un potentiel énorme, permettant notamment de réduire le recours aux animaux. »

Vibiosphen en quelques mots ?

RD : « L'entreprise a été fondée en 2014, par Maxime Fontanié, fort de 12 années d'expérience chez Sanofi. Nous travaillons pour des sociétés de biotechnologies (TPE/PME et ETI) et des grands groupes pharmaceutiques qui développent de nouvelles thérapies dans le domaine des maladies infectieuses. Elles sont françaises pour la moitié, 25% européennes, 25% américaines ; nous sommes un CRO préclinique, et assurons donc tous les tests depuis l'in vitro jusqu'à l'in vivo, incluant des tests de toxicité et d'efficacité. Depuis 2022, nous avons inclus de nouveaux tests précliniques utilisant les organoïdes, une version miniature de nos organes, fabriqués à partir de cellules primaires ou de cellules souches. Ce sont des structures cellulaires en trois dimensions qui miment l'architecture et le fonctionnement de l'organe entier. Ils ont un potentiel énorme, permettant notamment de réduire le recours à l'animal de laboratoire. Bien qu'ils ne puissent pas encore les remplacer pour reproduire le fonctionnement de l'organisme entier, ils permettent de faire des essais préalables et de diminuer le nombre d'expériences in vivo. »

Vous êtes donc une société d'innovation pure...

RD : « Nous sommes des innovateurs certes. Notre métier et notre ambition est de développer les modèles expérimentaux pertinents et translationnels de demain. Au travers de ces méthodes innovantes, nous créons de la valeur pour nos clients. En « dérisquant » le développement préclinique de nouveaux composés pour les sociétés de biotechnologies et les groupes pharmaceutique, les sociétés de services comme Vibiosphen et les membres de l'AFSSI au sens large, sont des maillons essentiels du développement de nouvelles Thérapies. »

Les biotechs portent la valeur...

RD : « Oui, au travers de la propriété industrielle. Nous constatons néanmoins

que les sociétés de biotechnologies et les groupes pharmaceutiques considèrent les sociétés de services comme des partenaires à part entière dans leurs processus de R&D. Les sociétés de services que nous représentons à l'AFSSI sont de plus en plus considérées comme des catalyseurs dans cette vaste chaîne de valeur. Un autre point important est le passage de la préclinique à la clinique avec une donnée critique, le taux d'attrition – échec donc – qui est de 98% dans les maladies infectieuses. Ce qui signifie que sur 100 composés évalués comme efficaces en préclinique, seulement 2 arriveront sur le marché. Notre objectif chez Vibiosphen est de réduire ce taux. Pour diminuer ce risque, nous travaillons en réseau avec d'autres entreprises de l'AFSSI. C'est un atout majeur pour apporter à nos clients le maximum d'expertises croisées.

Revenons aux organoïdes...

RD : « Les organoïdes sont déjà utilisés dans de nombreuses aires thérapeutiques comme l'oncologie et les maladies infectieuses. Notre originalité réside dans la formation d'organoïdes « apical-out » - épithélium tourné vers l'extérieur. Nous partons de cellules saines, ou bien de cellules de patients atteints de certaines pathologies, qui vont être plus sensibles à des infections bactériennes. Grâce à cet outil technologique, nous avons pu travailler sur de nombreuses infections pulmonaires durant la crise sanitaire, avec la réalisation de tests d'efficacité et de toxicité. Les champs d'utilisation des organoïdes sont vastes ; nous réfléchissons à une manière de les rendre disponibles pour des tiers : des universités, d'autres entreprises de recherche. »

Ces organoïdes paraissent donc une vraie solution de substitution à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques...

RD : « Attention, les organoïdes sont une alternative. Pas une substitution. A court terme il apparaît difficile de remplacer l'animal en préclinique. Peut-être que plusieurs organoïdes reliés les uns aux autres via des micropuces pourront remplacer les souris et tendre vers un modèle plus physiologique. Nous travaillons sur ce point, mais c'est encore au stade expérimental. Dans tous les cas, l'objectif est de réduire l'utilisation des animaux de laboratoire. C'est une évolution éthique et morale poussée par la volonté de la population et également le sens de la réglementation. Cependant, mêmes si les technologies évoluent rapidement, il est difficile malheureusement, d'imaginer à court terme la substitution complète de l'expérimentation animale. »

Dans le cas de Vibiosphen, d'où vient la concurrence ?

RD : « Dans notre cas, elle vient surtout des USA. Ce pays concentre de nombreuses sociétés de biotechnologies en maladies infectieuses car ces pathologies sont un problème de santé publique. L'Europe compte également quelques sociétés de services. En France, les plateformes public-privé sont à la fois des partenaires technologiques et des concurrents sur certains points. »

« Sur 100 composés jugés efficaces en préclinique, seulement 2 arriveront sur le marché. Notre objectif est de réduire le taux d'attrition. »

LA FORCE D'UN RÉSEAU

FAISONS DE LA FRANCE
LE LEADER EUROPÉEN DE LA R&D
PRÉCLINIQUE.

REJOIGNEZ L'AFSSI !

RENFORCEZ LE RÉSEAU
DES ENTREPRISES PARTENAIRES
DES PROJETS DE R&D.

→ J'ADHÈRE
AU RÉSEAU
AFSSI



afssi.fr/adherer

→ JE DÉCOUVRE
LA CARTO
3 CLICS



afssi.fr/network

AFSSI PREMIER PÔLE
DE RECHERCHE
& DÉVELOPPEMENT
PRÉCLINIQUE
EN FRANCE
PILIER DE L'INNOVATION



BIOTECHFINANCES

L'INFORMATION
QUI NOUS RASSEMBLE !

Pharma, Biotech, Medtech, Santé Numérique, CRO, SSI, CDMO,
Investisseurs, Conseils, Institutionnels.



Téléchargez gratuitement votre numéro :



SCAN ME

ET SI RÉUSSIR C'ÉTAIT TRANSMETTRE AUTREMENT ?

#FINANCE DURABLE

Être une banque responsable, c'est accompagner nos clients vers un avenir durable, intégrer les enjeux environnementaux dans nos actions et soutenir la société qui nous entoure. C'est agir aujourd'hui comme si c'était déjà demain.

Imaginons l'avenir



Neuflize OBC
ABN AMRO