

Chaire d'Innovation technologique — Liliane Bettencourt

M. Jean-Paul CLOZEL, professeur

La chaire d'Innovation technologique a été créée afin de jeter un pont entre les chercheurs et l'industrie qui utilise les découvertes scientifiques pour créer des applications pratiques au bénéfice de la population.

Dans le cas de la biotechnologie, il s'agissait de faire le lien entre les biologistes et l'industrie dont la tâche est de trouver de nouveaux médicaments.

Un pourcentage de plus en plus grand de ces nouveaux médicaments est issu de sociétés biotechnologiques par opposition aux grandes compagnies pharmaceutiques. Mais la grande majorité de ces nouvelles sociétés de biotechnologie est présente aux USA. Parmi les vingt plus grandes sociétés de biotechnologie, une seule — Actelion — n'est pas américaine.

Le but de mon cours a donc été d'essayer d'expliquer cette disparité et de souligner les facteurs de succès pour une nouvelle société de biotechnologie.

Leçon inaugurale

Les besoins médicaux augmentent de jour en jour en parallèle avec le vieillissement de la population. Cet allongement de la durée moyenne de vie explique pourquoi des maladies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer et les maladies cardiovasculaires voient leur prévalence augmenter si rapidement. De plus, de nouvelles épidémies telles que l'épidémie de SRAS ou la grippe aviaire sont apparues, favorisées par l'amélioration des moyens de transport.

Pour faire face à ces problèmes, une industrie est née il y a environ trente ans. Des scientifiques ont quitté leurs laboratoires universitaires pour créer des entreprises industrielles entièrement dédiées à l'application de leurs découvertes scientifiques. Dans un premier temps, ces sociétés se sont concentrées sur la synthèse de protéines de grand poids moléculaire à usage thérapeutique telles que l'hormone de croissance, l'interféron et l'érythropoïétine. Puis ces sociétés ont utilisé la découverte des anticorps monoclonaux par César Milstein à des

fins thérapeutiques. Finalement, ces sociétés ont commencé à coupler les techniques de biologie moléculaire aux progrès de la chimie organique pour découvrir de nouveaux médicaments de bas poids moléculaire qui pouvaient être absorbés oralement. Aujourd'hui la différence entre les grandes compagnies pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie s'amenuise de plus en plus.

Quels sont les facteurs de succès les plus importants pour ces sociétés ?

1. L'innovation scientifique est évidemment l'élément moteur. Cette innovation provient dans la grande majorité des cas de découvertes dites académiques.

C'est la raison pour laquelle la majorité des nouvelles sociétés de biotechnologie se sont implantées autour de grandes universités telles que Stanford ou Harvard.

2. Les conditions sociales et économiques permettant de transformer cette découverte scientifique en une application industrielle. Parmi ces conditions, on peut citer l'esprit entrepreneurial, les lois du travail, la fiscalité.

Après la description des principaux facteurs de succès d'une nouvelle société de biotechnologie, son fonctionnement a été décrit. En particulier les processus de découverte, de développement préclinique et clinique ainsi que l'enregistrement des produits auprès des autorités et, finalement, leur commercialisation ont été explicités.

Le processus de découverte et de développement de ces nouveaux produits est long et coûteux. En effet, on estime que le coût de la découverte et du développement d'une nouvelle molécule est d'environ 100 à 800 millions d'euros. Ceci explique le coût élevé de ces nouveaux médicaments. C'est la raison pour laquelle l'impact économique de la biotechnologie doit être évalué dans le cadre global des coûts de santé.

Grâce aux nouvelles technologies que peut mettre en œuvre la biotechnologie, il est possible d'entrevoir de grands bouleversements de la thérapie.

C'est ainsi que les vaccins de demain ne vont plus uniquement s'adresser aux maladies infectieuses mais ils vont pouvoir soit prévenir, soit traiter des maladies telles que le cancer. La thérapie génique va pouvoir traiter des maladies congénitales aujourd'hui incurables.

Pour que ces nouvelles technologies puissent se développer, certains freins devront être évités tels que le non respect de la propriété intellectuelle ou la multiplication inconsidérée des poursuites légales contre ces industriels.

Il est clair que, de jour en jour, la complexité du développement d'un nouveau médicament augmente en parallèle avec les coûts. Les problèmes liés au coût des médicaments et plus globalement au coût de la santé vont donc tenir une place de plus en plus importante. Ceci va obliger les gouvernements à des choix difficiles pour optimiser les dépenses de santé.

Les cours de l'année 2006-2007

Ces cours avaient pour but d'expliquer tout le fonctionnement de la biotechnologie depuis la création d'une société jusqu'à la commercialisation d'un produit.

Première leçon

La création d'une entreprise de biotechnologie du concept innovateur aux premiers pas.

Dans cette leçon les mécanismes qui sont impliqués dans la création d'une entreprise de biotechnologie ont été détaillés. L'élément essentiel est le concept innovateur. Ce concept peut reposer soit sur une technologie nouvelle telle que la thérapie génique ou l'utilisation de cellules souches soit sur une nouvelle découverte de nouveaux médicaments. Durant ce cours, de nombreux exemples d'innovations qui ont permis la création de sociétés telles que Biogen ou Genentech ont été détaillés. L'importance de l'équipe fondatrice a été ensuite soulignée. Cette équipe doit définir un plan d'action couramment dénommé « Business Plan » qui va déterminer les conditions de financement de la société. Au début de cette société, le rôle du conseil d'administration est essentiel car il va faire le lien entre les investisseurs et l'équipe fondatrice. Une fois la société fondée toutes les tâches initiales doivent être effectuées avec le plus grand professionnalisme car elles vont conditionner le succès futur.

Parmi ces tâches initiales on peut citer le recrutement des premiers employés, la recherche des locaux, la mise en place d'un système de salaires et d'une comptabilité.

Deuxième leçon

La création d'une entreprise de biotechnologie : des premiers pas à l'entrée en bourse.

Cette leçon a souligné l'importance de l'entrée en bourse pour une société de biotechnologie. En effet, en cas de succès, les besoins de financement sont très importants et le financement public est une des meilleures solutions. Mais pour réussir, cette entrée en bourse doit se faire dans d'excellentes conditions liées non seulement à la société mais aussi au marché financier. Une fois devenue publique, la société a de nouvelles obligations qui vont régir son fonctionnement.

Une fois la société créée et devenue publique commence une deuxième phase de fonctionnement. Dans cette phase, l'organisation de la société, sa stratégie, la vision à long terme de l'équipe dirigeante, les collaborations industrielles vont jouer un rôle primordial.

Troisième leçon

La découverte de médicaments en biotechnologie : recherche ou innovation.

Dans ce cours, le processus à l'origine de la découverte de nouveaux médicaments a été décrit. À l'origine de ces nouveaux médicaments, il y a presque toujours une découverte universitaire. Soit il s'agit d'un nouvel enzyme, d'un nouveau récepteur ou d'une nouvelle hormone dont l'existence ou le rôle a été découvert par une équipe universitaire. Soit il s'agit d'améliorer l'efficacité ou la sécurité d'utilisation d'un médicament existant.

Le nouveau médicament qui va s'adresser à cette nouvelle cible peut être une protéine recombinante, un anticorps ou une molécule de bas poids moléculaire synthétisés par chimie organique. Mais de nouvelles approches thérapeutiques sont en voie de développement tel que la thérapie génique, l'utilisation de cellules souches, le RNA interférant, la thérapie cellulaire.

Toutes ces approches nécessitent certaines techniques propres à la biotechnologie telles que le ciblage des molécules, les tests *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux qui vont reproduire chez l'animal les principaux aspects de la maladie humaine.

Après avoir effectué ces tests et souvent après avoir testé plusieurs milliers de molécules, il est alors possible de sélectionner un nouveau médicament. Plusieurs exemples de découvertes de nouveaux médicaments ont été décrits tels que la découverte du bosentan (un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), la découverte de clazosentan (traitement d'une forme d'hémorragie cérébrale), la découverte d'agonistes du récepteur S1P1 comme nouveaux immunosuppresseurs.

Leçon quatre

La découverte de médicaments en biotechnologie : du produit au médicament.

Le nouveau médicament, une fois découvert, doit être développé. De nombreuses propriétés de ce nouveau produit doivent être évaluées avant de pouvoir débiter les essais chez l'homme. Les toxicologues vont évaluer la toxicité du produit après administration aiguë ou chronique. Les galéniciens vont optimiser la formulation (par exemple un comprimé) pour que le produit soit absorbé dans les meilleures conditions. Les voies d'éliminations du produit seront évaluées et la synthèse chimique sera améliorée pour pouvoir synthétiser de grandes quantités de produit.

Le nouveau médicament pourra être testé chez l'homme seulement après avoir passé toutes ces étapes.

Leçon cinq

Le développement des médicaments issus de la biotechnologie.

Les essais cliniques se déroulent généralement en trois étapes :

La phase 1 qui consiste à tester les produits chez des volontaires sains afin d'évaluer leur absorption, leur élimination, leur métabolisme et leur tolérabilité. Ces médicaments peuvent être testés après administration unique ou répétée.

La phase 2 qui consiste à réaliser des tests chez des malades afin d'évaluer la dose optimale et la sécurité d'utilisation du médicament.

La phase 3 qui consiste à tester cette fois-ci chez un grand nombre de malades le nouveau médicament afin d'en préciser les bénéfices et le risque dans les conditions les plus proches possibles du marché.

Au cours de ce développement clinique il faudra souvent faire des comparaisons avec des produits existants, évaluer le produit chez des sujets âgés ou chez l'enfant.

Après avoir réalisé ces tests cliniques, il faut rassembler un dossier qui sera soumis aux autorités d'enregistrement telles que la FDA aux États-Unis.

Le processus de développement est long (de six à dix ans) et coûteux. Le développement clinique d'un nouveau produit peut coûter de 200 millions à 1 milliard d'euros. C'est ce coût très élevé du développement qui explique pourquoi le modèle économique choisi par la nouvelle société est si important.

Leçon six

Biotechnologie : Quel est le bon modèle économique ?

La découverte et le développement d'un nouveau médicament dure en moyenne de huit à dix ans. Cela signifie qu'une nouvelle société de biotechnologie devra attendre ce délai avant d'avoir ses premiers revenus.

C'est la raison pour laquelle, en général, le financement initial ne suffit pas et toute nouvelle société de biotechnologie se doit d'avoir d'autres revenus tels que les revenus obtenus en collaborant avec les grandes sociétés pharmaceutiques.

D'autres modèles économiques permettent d'obtenir des revenus beaucoup plus tôt. Par exemple, ces sociétés peuvent avoir des revenus en réalisant des services, en développant non pas des nouveaux médicaments mais des nouvelles technologies. La solution la plus souvent adoptée est la collaboration avec les grandes sociétés après des accords de licence. Les avantages et les inconvénients de ces différents modèles ont été décrits au cours de cette leçon.

Leçon sept

Communication et culture : deux éléments clefs d'une société de biotechnologie.

Bien souvent, deux éléments clefs pour une société de biotechnologie ne sont pas assez pris en compte par l'équipe dirigeante : la communication et la culture d'entreprise. Pourtant, ces deux points sont essentiels au succès de l'entreprise. La communication est d'une part externe et elle est également interne. La communication externe a de nombreuses cibles : les investisseurs, les analystes financiers, les médecins, les malades et leur famille, les pouvoirs publics et le public en général. La communication interne s'adresse aux employés et aux membres du conseil d'administration.

L'autre élément clef pour le succès de la nouvelle société est la culture à l'intérieur de la société. Cette culture qui est différente dans chaque société doit être définie et entretenue par l'équipe dirigeante. Cette culture va influencer sur tous les aspects du fonctionnement de la société. Elle va définir non seulement les relations interpersonnelles, mais aussi l'organigramme, le choix des employés, les relations avec les autorités. La culture doit être tournée d'une part vers l'innovation qui est l'élément moteur et d'autre part vers la qualité scientifique qui est indispensable aux activités d'une société de biotechnologie.

Leçon huit

La biotechnologie dans la société : les grands défis de demain.

Lors de ce dernier cours, les grands défis que devront affronter les sociétés de biotechnologie ont été décrits :

a) La disparité Europe/USA

Jusqu'à récemment, la majorité des sociétés de biotechnologies qui ont réussi ont été des sociétés américaines. Ceci est à l'origine d'un grand déficit commercial Europe/USA en ce qui concerne les produits de biotechnologies. L'Europe doit combler rapidement son retard si elle veut rester compétitive.

b) La notion de risque zéro

Toute innovation comporte une part d'inconnue. Le risque zéro n'existe pas dans le domaine des nouveaux médicaments. Il est donc essentiel que le public, les autorités et les compagnies de biotechnologie fixent les limites acceptables au risque thérapeutique.

c) Le coût des médicaments

Le coût de la santé ne peut augmenter sans limite. Un compromis devra être trouvé entre le coût croissant du développement des nouveaux médicaments et le coût de la santé. Le rôle des génériques et des bio-génériques sera très important.

d) La protection intellectuelle

Sans protection intellectuelle, il n'y aurait pas d'industrie biotechnologique. Cette protection intellectuelle est attaquée par certains pays qui n'ont pas les moyens d'acheter les médicaments issus de la haute technologie. Cette opposition nord-sud pourrait aboutir à une diminution de l'investissement dans l'innovation, surtout en ce qui concerne les maladies infectieuses.

e) Les relations avec l'université

La majorité des nouveaux médicaments sont issus de découvertes faites à l'université. Il faudra donc, dans le futur, augmenter les interactions entre l'université et la biotechnologie sans changer la fondation première de l'université qui est l'augmentation de la connaissance de l'éducation.

f) Les grands problèmes médicaux

Le vieillissement de la population est responsable de l'augmentation considérable de maladies telles que le cancer ou les maladies auto-immune. L'augmentation des transports est responsable de la mondialisation de certaines épidémies. La biotechnologie devra s'adresser à ces grands problèmes.

g) L'éthique

La croissance de la biotechnologie ne pourra se faire que dans un cadre éthique précis.

h) Les relations avec les pays en voie de développement

Les pays en voie de développement ont des besoins grandissants, en particulier dans certains domaines comme les maladies infectieuses. Malheureusement ces pays, du fait de leurs problèmes économiques, n'ont pas accès pour la plupart aux progrès de la biotechnologie. Des solutions devront être trouvées pour que ces pays puissent avoir accès aux nouveaux vaccins et aux nouveaux médicaments essentiels pour de nombreux malades habitant dans ces pays en voie de développement.

Séminaire

Le but du séminaire a été d'élaborer les sujets qui n'ont pu être décrits en détail dans les cours.

Certains aspects de la fondation d'une société de biotechnologie tels que le rôle du capital risque (Denis Lucquin), la fonction financière (André Mueller) et le rôle de la propriété intellectuelle (Pr J.-C. Galloux) ont été abordés.

Puis les relations entre la biotechnologie et l'université ont été discutées : en particulier le rôle de l'université comme source de nouveaux projets (Dr Martine

Clozel), le rôle du médecin universitaire (Pr Joël Ménard) et les relations avec les grandes entreprises pharmaceutiques (Guy Eiferman).

Finalement, les grands problèmes que devra affronter la biotechnologie ont été abordés : le coût des nouveaux médicaments (Noël Renaudin), les maladies infectieuses émergentes (Pr Antoine Flahaut), la disparité Europe — USA (François Maisonrouge) et l'exemple de l'Espagne avec la description de l'action de la fondation Bottin (Rafaël Benjumea).

Ce symposium s'est achevé par une table ronde où les principaux facteurs de succès pour la biotechnologie ont été discutés avec une participation active du public présent à ce symposium.