

L'ÉVÉNEMENT

UN MARCHÉ EN PLEINE EXPLOSION

Manipulation du génome, vers une humanité 2.0

LES FAITS. Les technologies génétiques, qui posent de nombreuses questions éthiques, sont en train de révolutionner les pratiques médicales. Elles ont besoin de traitements informatiques adaptés et d'investissements pour passer des recherches au marché, avec des moyens industriels de production.

LES ENJEUX. Pour prendre part à cette révolution « gentech », la France doit structurer la filière et déterminer comment l'Assurance maladie pourra prendre en charge des traitements innovants, très coûteux.

DOSSIER
RÉALISÉ PAR
FLORENCE
PINAUD

 @FlorencePinaud

« **D**is-moi quels sont tes gènes et je te dirais qui tu es. » Et même ce que je peux faire de toi. Au prin-

temps dernier, le calendrier du monde de la génétique a été bousculé par la médiatisation d'un essai inédit, réalisé à Canton, en Chine : la correction d'ADN sur des embryons humains. Interdit par la convention d'Oviedo, ratifiée par 29 pays et le Conseil de l'Europe, l'intervention génétique sur embryon modifie le génome de manière reproductible. Contrairement à la thérapie génique qui n'intervient qu'à un endroit du corps, elle pourra changer l'ADN de toutes les cellules d'un individu et

sera transmise à sa descendance. Ce type de manipulation pose un gros problème éthique car il touche à un sujet très sensible : le patrimoine génétique de l'humanité. Un mois

avant cette publication, un groupe de scientifiques avaient d'ailleurs publié un appel à moratoire sur les manipulations génétiques de futurs embryons humains.

Il faut dire qu'avec les progrès technologiques de l'édition génétique (lire l'article page 7), la manipulation du génome est devenue bien plus facile et abordable. Et si les scalpels biologiques Crispr Cas-9 utilisés par les chercheurs chinois ne sont pas encore très précis, ils sont faciles à produire et ne coûtent pas cher. Avec ces recherches, le gouvernement chinois ne cache pas vraiment son ambition d'améliorer, un jour, les performances de ses citoyens... Pour l'heure, on ne sait pas encore trafiquer à la demande le génome des bébés pour créer

des humains génétiquement modifiés (HGM), en meilleure santé, plus intelligents, plus forts, plus beaux... Mais une des premières inquiétudes réside dans le choix des enfants à naître par sélection génétique. Surtout quand on entend que l'Inde et la Chine sélectionnent déjà les bébés à naître en fonction du sexe. Au-delà, pour le Conseil de l'ordre des médecins, l'avancée technologique qui permet de séquencer l'embryon humain quelques jours après sa conception pose des questions importantes : « Est-il légitime, par exemple, de rechercher les anomalies génétiques sur un embryon lorsque l'on n'a pas de réponse thérapeutique à la maladie? », se demande le Dr Jean-Marie Faroudja, président de la section éthique et déontologie.

POUR LES CHINOIS, PAS DE « RISQUE D'EUGÉNISME »

Comme toute révolution technologique, l'édition génétique peut conduire au meilleur comme au pire et évoque parfois la société très calibrée du film d'Andrew Niccol *Bienvenue à Gattaca* (1997). Pour Laurent Alexandre, président de DNA Vision et actionnaire de *La Tribune*, cet essai chinois n'est qu'un premier pas : « Le risque d'eugénisme n'est pas un problème pour les Chinois qui ne sont pas, comme nous, imprégnés d'une idéologie judéo-chrétienne. Il faut encadrer ce type de pratiques, car on risquerait de voir des initiatives sur le génome faire de grosses erreurs assez rapidement. Mais même avec un encadrement, on peut imaginer que les Chinois vont continuer à essayer de manière ponctuelle ce que les scientifiques occidentaux s'interdisent. »

Car c'est désormais un fait : le train de la génétique est lancé, il prend chaque jour de la vitesse et il est bien difficile de le freiner. D'autant que l'économie est partout. Des exemples? Après la vague des tests psychologiques des années 1990, c'est aujourd'hui notre ADN qui expliquerait tous nos petits secrets. Depuis cet été, la startup suisse Karmagènes propose des analyses de personnalité à partir d'un test génétique, tandis que les chercheurs de l'université de Singapour affirment avoir trouvé un lien entre un gène et... l'opinion politique de la personne. Aux États-Unis, la société californienne 23andMe commercialise des diagnostics génétiques pour seulement 100 dollars et Google vient de transformer sa filiale Google X en une unité spécialisée dans les recherches relatives aux sciences de la vie. En Europe, de plus en plus de patients interrogent leurs médecins sur ce que peut leur apprendre leur ADN. Certes, la génétique a fait d'énormes progrès et elle va en faire d'autres, majeurs.

Mais pour le moment, il est encore trop tôt pour espérer un apport sérieux sur notre santé – et nos risques de maladies – à partir de la simple lecture de nos gènes. Car, même si tout s'accélère, les chercheurs ont encore besoin de temps pour comprendre comment fonctionnent et interagissent les 21 000 gènes de notre alphabet du vivant. Ce qui n'empêche pas les uns et les autres de prendre leurs marques, notamment dans les deux activités principales que la science de l'ADN a fait naître.

La première, lancée en 1998, la plus médiatisée, concerne le séquençage de tous les gènes que l'on pourrait trouver chez l'homme. Cette mission, qui a mobilisé des milliers de chercheurs dans le monde entier, s'est déroulée sur quinze ans. Bouclée en 2013, l'analyse du génome humain a révélé 3 milliards de bases ADN existant dans l'humanité et coûté 2,7 milliards de dollars. Depuis, le séquençage ADN est devenu une activité industrielle à haut débit : séquencer l'ADN d'un individu ne prend que quelques jours et coûte moins de 1 500 dollars. Des analyses sommaires appelées « génotypages » se pratiquent aussi à partir d'un échantillon de salive. Elles identifient les principales variations d'un ADN par rapport à une cartographie de référence et coûtent moins de 100 dollars.

La seconde activité, c'est la thérapie génique. Dans les années 1990, les laboratoires spécialisés se sont mis en tête de corriger les mutations des gènes de l'ADN pour soigner les maladies entraînées par ces « bugs » de la nature, comme des erreurs de copie lors de la procréation. Après les premiers essais sur les déficiences immunitaires de « bébés bulle », des traitements réussis ont prouvé que la correction des gènes pouvait soigner des maladies. Encore

fallait-il améliorer la technique puisque certains traitements ont déclenché des leucémies. Dans le sillage de ces connaissances et des nouveaux outils génétiques, d'autres approches médicales se sont développées : médecine personnalisée, immunothérapie, métagénomique (lire l'article page 8), etc.

UN ALPHABET DU GÉNOME PARFOIS CAPRICIEUX

Partout dans le monde, on fonde donc aujourd'hui beaucoup d'espoirs sur ces nouvelles technologies génétiques. Même le Nobel de chimie a sacré cette année trois chercheurs spécialisés dans la réparation de l'ADN. Mais il faudra être patient avant que la médecine « en mode gène » s'affirme vraiment. L'ADN s'est révélé en effet bien plus complexe que les chercheurs ne l'avaient imaginé. Un exemple? Il va falloir des années d'analyses pour comprendre quelles mutations génétiques entraînent exactement quels problèmes de santé. Et même lorsqu'on l'aura correctement décrypté, l'alphabet du génome restera parfois... capricieux : à la différence de l'informatique, un « bug génétique » ne donne pas toujours le même « plantage ». C'est ce que souligne Olivier Ezratty, conseil en stratégie d'innovation, qui craint que les progrès n'arrivent pas aussi vite qu'on ne l'espère : « Avant de maîtriser ce langage, les chercheurs devront découvrir comment l'environnement physique et biologique des gènes favorise leur expression dans les cellules du corps. »

Dans cette quête des concordances anomalies génétiques/risques de santé, les chercheurs vont donc devoir prendre aussi en compte l'influence des paramètres qui conditionnent l'expression des gènes dans

2,7

milliards de dollars, c'est le coût total de l'analyse du génome humain, bouclé en 2013.

Au printemps dernier, le monde de la génétique a été bousculé par la médiatisation d'un essai inédit, réalisé en Chine : la correction d'ADN sur des embryons humains. Ce type d'intervention modifie le génome de manière reproductible. Elle peut changer l'ADN de toutes les cellules d'un individu et être transmise à sa descendance.

© ALPHASPIRIT / ISTOCK



GLOSSAIRE

ADN : ADN signifie acide désoxyribonucléique et constitue la molécule support de l'information génétique héréditaire.

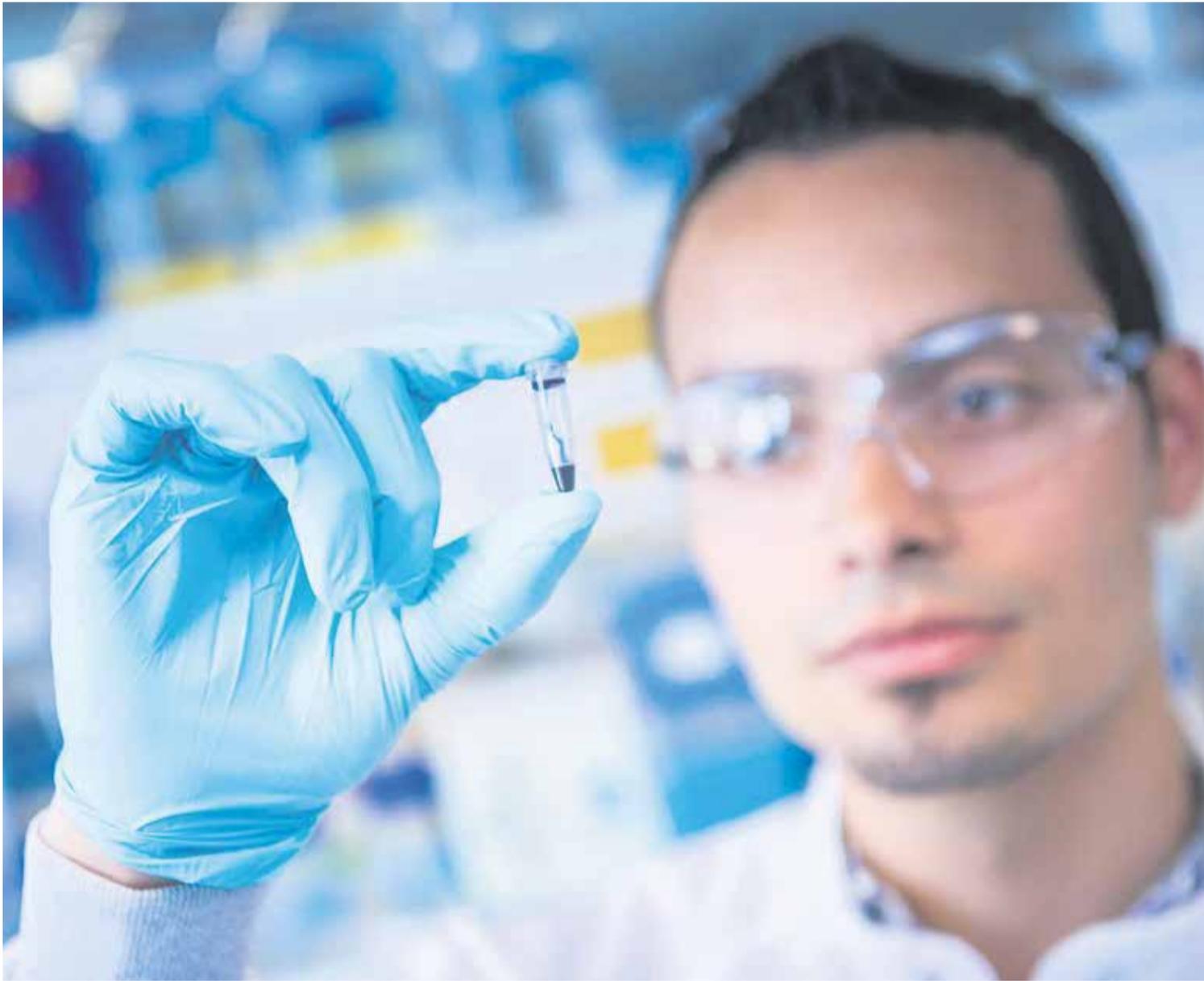
ARN : l'ARN est une molécule qui transporte l'information génétique vers les cellules qui vont la traduire en protéines.

Gène : séquence

de l'acide ADN qui représente une unité d'informations génétiques lisible par une cellule.

Génome : ensemble du matériel génétique d'une personne codé par l'acide ADN.

Génomique : la science qui étudie les génomes et leur influence sur les organismes. ■



UN PREMIER CENTRE DE PRODUCTION DE THÉRAPIE GÉNÉTIQUE

La plus grande plateforme industrielle de thérapie génique et cellulaire en Europe devrait entrer en service en 2019. Pour la financer, l'AFM-Téléthon a reçu le soutien de Bpifrance dans le cadre du programme gouvernemental d'investissements d'avenir. L'association y investira 36 millions d'euros, aux côtés de Bpifrance, qui y consacrera 84 millions. Pour Bpifrance, cette mobilisation du fonds SPI (Sociétés de projets industriels) permet d'accompagner l'industrialisation d'une technologie innovante pour le développement d'une filière de pointe. Pour l'AFM-Téléthon, il s'agit clairement de passer à la vitesse supérieure, alors que son laboratoire Généthon-BioProd est arrivé à saturation au moment même où de nombreux candidats médicaments s'apprentent à arriver sur le marché. La structure de 13 000 m² sera détenue majoritairement par l'AFM-Téléthon, à hauteur de 54 % du capital. Son potentiel de création est évalué à 300 emplois directs. ■ F. P.

La science de l'ADN a fait naître deux activités principales. D'une part, le séquençage du génome humain. D'autre part, la thérapie génique, qui se propose d'utiliser les résultats du séquençage. Ici, un chercheur du Généthon, le laboratoire de développement pharmaceutique de l'AFM-Téléthon.

© AFM-TÉLÉTHON

le corps. Du coup, leurs études devront suivre les patients sur plus de dix ans, ce qui risque de nécessiter une évolution des législations sur l'anonymat systématique des données de santé. En France, le secteur gencech est dans une situation un peu paradoxale. D'un côté, il est illégal de faire analyser son ADN en dehors d'une prescription médicale, d'une recherche scientifique ou d'un test de paternité (loi bioéthique 2004). Cette restriction ne favorise évidemment pas le développement des activités génomiques, comme le constate le PDG d'IntegraGen, spécialiste du développement de tests de diagnostic pour l'oncologie (37 salariés et 6 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2014) : « Dans le domaine médical, la réglementation n'autorise que le séquençage de gènes spécifiques de la pathologie recherchée à des fins de diagnostic, précise Bernard Courtieu. Mais d'autres entreprises de séquençage peuvent intervenir depuis l'étranger. » Sur son site Internet, le géant américain Foundation Medicine présente un onglet « international ». Peut-être certains médecins français y font-ils déjà appel, en dehors du circuit réglementaire.

ENTRE RÉGLEMENTATION ET RECHERCHE DE POINTE

De l'autre côté, et c'est là tout le paradoxe, la France possède un vrai savoir-faire en thérapie génique. L'explication ? Les recherches dans ce domaine ont notamment été développées grâce aux financements du Téléthon. Un pôle de compétitivité de biotech, le Genopole, s'est ainsi développé à Évry (Essonne) autour de l'AFM-Téléthon (lire l'article page 6). Dans la même veine, Philippe Lebouloch, qui a autrefois dirigé l'Insti-

tut des thérapies innovantes du CEA, a fondé dès 1992 la biotech Bluebird Bio, à Boston. Elle est aujourd'hui considérée comme une véritable pépite mondiale de la thérapie génique.

Pendant longtemps, le gouvernement français a évité de s'impliquer dans ce domaine, craignant les débats houleux autour des questions éthiques. Désormais, il semble en avoir compris les enjeux économiques. L'été dernier, le Premier ministre a demandé au président de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Yves Lévy, de monter un collectif d'experts pour réfléchir à la manière dont la France pourrait se positionner dans ce secteur. Le directeur du Genopole, Pierre Tambourin, préside un de ces groupes de travail et pense rendre ses recommandations en fin d'année : « Nous tenons à développer nos activités

et nos compétences avant que ne s'imposent à nous des "Gafa" dotés de gros moyens. Des géants qui proposeront des séquençages à très bas coût, tout en se servant de nos données génétiques pour maîtriser ce langage ADN à des fins commerciales. »

Malgré ce pôle de compétitivité spécialisé dans les gencech, les activités « ADN » de l'Hexagone restent toutefois encore un peu éparpillées pour bénéficier d'une vraie synergie. « De nombreux labos mènent des essais avancés dans le cadre de recherches fondamentales, mais cette prolifération d'unités de recherche gagnerait à être mieux structurée autour d'une vraie filière biotechnologique », estime Patrick Biecheler, associé chargé du pôle industrie pharmaceutique & santé du cabinet Roland Berger.

Or il y a péril en la demeure dans la mesure où, on le voit, le mouvement est lancé par-

tout dans le monde. D'autant que, ici et là, la science des gènes a déjà commencé à révolutionner la pratique médicale. Un premier traitement de thérapie génique a été autorisé sur le marché européen, le Glybera, mis au point par le néerlandais UniQure et destiné à soigner une maladie rare du métabolisme. Les prochaines thérapies géniques autorisées seront sans doute destinées à des maladies de l'œil car cette région de l'organisme présente moins de risque de rejet des vecteurs qui transportent les gènes « médicaments ». La société française Gensight Biologics a déjà lancé des essais cliniques pour son traitement de la neuropathie optique de Leber et la startup Horama réunit des fonds pour passer également en phase clinique (lire l'encadré page 6). « On voit aussi se développer des thérapies pour la maladie de Parkinson avec des gènes injectés >>>

PRÉCIEUSES DONNÉES GÉNÉTIQUES

Faire analyser son ADN pour 99 dollars, d'accord. Mais quand le prestataire revend les données à un organisme privé, ça peut agacer. Au printemps 2015, c'est une opération de ce type qui a surpris les clients de 23andMe. En cédant 3 000 profils ADN, parmi ceux qu'elle avait collectés - pour un total de 60 millions de dollars à l'entreprise Genentech, soit 20 000 dollars le profil -, l'entreprise d'Anne Wojcicki a déclenché un mouvement de protestation. Le biologiste français Patrick Merel a bien saisi ce ras-le-bol. En créant

son entreprise de gestion des données génétiques, Portable Genomics, à San Diego, il a choisi un modèle économique participatif : « Les données de nos utilisateurs sont stockées non chez nous, mais sur leur portable et sous une forme facile à partager. Si nous avons l'occasion de vendre des données de santé à un partenaire privé, nous en avertirons nos utilisateurs qui auront le choix de nous les transmettre, tout en étant associés aux bénéfices de la transaction. » Pour être utilisables par les patients comme par les médecins, les

données ADN ont besoin d'outils de stockage et de présentation intuitifs et sécurisés. C'est sur ce créneau que la startup de Patrick Merel a conçu son tableau de bord « Digital Health » adapté aux portables de ses utilisateurs. Cette interface réunit et organise les données génétiques, mais aussi physiologiques, d'environnement et d'activité pour prendre en compte tous les facteurs qui influent sur la santé. Sa version beta est actuellement testée à San Diego. Depuis sa création en 2013, la startup a levé 1 million de dollars. ■ F. P.

HORAMA CHERCHE DES FONDS POUR PASSER SUR LE MARCHÉ

Douze millions d'euros, voilà le budget estimé par le président de la startup Horama pour mener son premier candidat médicament de thérapie génique sur le marché. Créée en mars 2014 et établie à Paris, la startup se développe sur les découvertes de cliniciens ophtalmologistes, biologistes et vecturologues, autour d'une maladie de la rétine d'origine génétique, l'ACL. Son premier candidat médicament a passé les deux premières phases des essais cliniques, mais il est encore loin de sa mise sur le marché. Depuis sa création, Horama a levé 890 000 euros ce qui

lui a permis d'obtenir un financement de 450 000 euros pour son candidat Hora PDE6b, ainsi que 150 000 euros de subventions « Concours Lab 2015 ». Un début que la startup va devoir poursuivre pour passer en essai clinique comme l'explique son président, Denis Cayet.

« Je prépare actuellement une levée de fonds d'environ 5 millions d'euros. Il nous faudrait au total 2,2 millions pour mener Hora PDE6b en fin d'essai clinique et 6,7 millions pour le porter à l'autorisation de mise sur le marché (AMM). » Fondateur de la startup,

le docteur Philippe Moullier avait démontré l'efficacité de son innovation en 2006 en rendant la vue à des chiens atteints d'un Leber. Aujourd'hui, il estime la France en pointe sur la thérapie génique. « Elle ne détient pas de records en matière de création de biotech, mais elle est nettement en tête sur de nombreuses maladies génétiques rares. » La rétine est un terrain propice à la thérapie génique. Espace clos facilement accessible, elle conserve les gènes thérapeutiques qui lui sont injectés sans les laisser passer dans le reste de l'organisme. ■ F. P.

» directement dans le cerveau afin de réparer la synthèse de la dopamine, souligne Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Téléthon, ainsi que des vaccins thérapeutiques pour soigner certains cancers, et des traitements anti-infectieux pour l'hépatite B et le sida, y compris sous forme de modification de l'ADN. »

UNE THÉRAPIE GÉNÉRIQUE PAS ENCORE MAÎTRISÉE À 100%

Parallèlement est apparu un autre enjeu de taille : la mise au point de logiciels qui permettent aux médecins de comprendre les données génétiques et qui les aident dans leurs choix thérapeutiques. Car, après avoir découvert les moyens de séquencer les mutations génétiques des tumeurs cancéreuses, certains laboratoires croient possible d'adapter les chimiothérapies aux profils des cancers pour plus d'efficacité. L'analyse des données est donc primordiale. Et là aussi, ça avance vite et la France compte deux pépites : Ariana Pharma, née de l'essaimage de l'Institut Pasteur, et Inte-

graGen, qui travaille avec le centre de lutte contre le cancer Gustave-Roussy (lire l'encadré page 8).

Mais, au-delà d'un ciblage précis, d'autres disciplines utilisent les gentsch pour soigner. La métagenomique analyse la flore intestinale ou pulmonaire pour comprendre son effet sur la santé (lire l'article page 8). Très en vogue en oncologie, l'immunothérapie développe des traitements contre le cancer en s'appuyant sur un système immunitaire stimulé par l'ingénierie génétique. Dans ce secteur, la France dispose de quelques belles PME avec Innate Pharma à Marseille, Collectis à Paris (lire l'article page 7), mais aussi Transgene (140 salariés à Strasbourg).

Pour certains, l'immunothérapie a été ou est un moyen d'avancer en attendant que la thérapie génique soit mieux maîtrisée. En effet, manipuler le génome d'un virus aux fins de remplacer des gènes humains dysfonctionnels ou pour stimuler le système immunitaire des patients, revêt beaucoup de similitudes. Transgene, détenue à 55% par l'Institut Mérieux, est l'une des

toutes premières biotech, créée en 1979. Elle a développé des solutions de thérapie génique pendant ses premières années avec l'AFM, puis s'est réorientée vers l'immunothérapie. Après l'apparition de leucémie chez deux des « bébés bulles » traités début 2000, la thérapie génique s'est heurtée à des difficultés de financement, comme l'explique son PDG Philippe Archinard : « À la suite de difficultés, nous avons choisi de nous focaliser sur l'immunothérapie et décidé d'utiliser ses vecteurs viraux que nous maîtrisons pour la stimulation du système immunitaire. Il est passionnant de voir aujourd'hui ces deux champs d'application arriver à maturité. » Il faut dire que les gros espoirs du premier génome avaient eu tendance à créer une petite bulle, comme l'analyse Stéphane Boissel, DG de TxCell (63 salariés et 1,3 million de chiffre d'affaires) : « Quand elle s'est développée à la fin des années 1990, on a d'abord pensé que la génétique allait soigner tout et n'importe quoi. Puis on s'est rendu compte que c'était plus compliqué que cela. » Établie à Sophia-Antipolis (Alpes-Maritimes), TxCell développe des immunothérapies innovantes avec des cellules T régulatrices. Et la startup fait de plus en plus souvent appel à l'ingénierie du génome. « Une vague exceptionnelle est en train de bouleverser les approches de thérapie cellulaire avec les gentsch. La discipline arrive enfin à maturité. »

LE MODÈLE ÉCONOMIQUE, UN POINT SENSIBLE

Peu à peu, la génétique va finir par s'imposer dans tous les domaines de la médecine. Mais, chemin faisant, elle va devoir trouver le bon modèle économique. Pour ce qui est des traitements en phase d'essai clinique, les tarifs annoncés sont généralement très élevés. En immunothérapie, la plupart des traitements bientôt sur le marché s'affichent à plus de 50 000 euros, contre moins de 10 000 euros pour une chimiothérapie classique. Et, pour la thérapie génique, le prix est bien supérieur, compte tenu du petit nombre de patients sur des maladies rares d'origine génétique. Là, le premier traitement disponible sur le marché est quand même facturé 780 000 euros ! En France, l'Assurance maladie a fini par décider de rembourser ce médicament, mais risque de freiner pour les

futurs traitements très coûteux. Les Anglais ont tranché avec une approche rationnelle de l'assurance santé : ils évaluent le prix d'un an de vie supplémentaire à 50 000 euros. Au-delà, le remboursement leur semble disproportionné.

Plus gênant, une fois en pharmacie, ces nouveaux médicaments pourraient bien avoir des durées de vie très courtes, comme l'explique Pierre Tambourin : « Les molécules chimiques sont validées pour telle indication sans nécessiter de retouche. Mais la thérapie génique utilise des complexes moléculaires très élaborés. Or les progrès des biotech sont tels que les nouveaux traitements risquent d'être rapidement détrônés par d'autres encore plus efficaces. »

Tous les acteurs des gentsch le reconnaissent, le modèle économique est le point sensible de leurs innovations. Si une partie des développements de la thérapie génique a été financée par le Téléthon, ces acteurs doivent aujourd'hui se tourner vers les financiers pour passer aux essais cliniques. Alors même que beaucoup d'investisseurs, échaudés, manquent d'entrain : si les biotech françaises représentent certes un secteur prometteur qui pèse 10 milliards d'euros, il est aussi à forte intensité capitalistique et risqué. Il faut dire qu'avec plus de dix ans d'essais et des centaines de millions d'euros d'investissements, les échecs juste avant la ligne d'arrivée sont redoutables. « La médecine personnalisée des gentsch aura du mal à bénéficier des effets d'échelle, précise Patrick Bicheler. Mais les chercheurs misent sur le fait que ces technologies permettront de soigner des pathologies plus courantes que les maladies rares sur lesquelles ils travaillent. Cela entraînerait une réelle baisse des coûts. »

Aujourd'hui cependant, les marchés financiers commencent à retrouver de l'appétit pour ces gentsch dont de nombreux candidats médicaments arriveront bientôt sur le marché. Le Nasdaq Biotech Index est passé d'un peu plus de 700 points fin 2008 à environ 3600 cette année. En entrant au Nasdaq en mars dernier, Collectis a ainsi levé 228 millions de dollars. Car ce qui attire les financiers, c'est que certaines gentsch préparent leur passage à la phase industrielle et investissent aujourd'hui dans des moyens de production à grande échelle. Comme le laboratoire de l'AFM, Généthon, qui développe des unités de production sur le Genopole. ■ F. P.

TECHNOLOGIES DU VIVANT

Un « biocluster » pour les gentsch

Le premier pôle de compétitivité français en biotechnologies, installé aux portes de Paris, s'est développé autour de la recherche en génétique et génomique. Le Genopole accompagne actuellement 81 biotechs.



Depuis plus de quinze ans, le Genopole accueille et soutient chercheurs et startups au sein d'un environnement scientifique de haut niveau. © GENOPOLE

Créé en 1998 à Évry-Corbeil-Essonnes sous l'impulsion de l'État, de la Région Île-de-France et de l'AFM-Téléthon, le Genopole fait figure de pionnier. Depuis plus de quinze ans, ce pôle de compétitivité en biotechnologies accueille et soutient chercheurs et startups au sein d'un environnement scientifique de haut niveau où sont installés le Centre national de séquençage (Génoscope) et le Centre national de génotypage. Le premier est destiné à l'étude génomique de la biodiversité et le second travaille sur les maladies humaines. Actuellement, le pôle de compétitivité accompagne 81 biotech et rassemble 20 laboratoires, ce qui représente un peu plus de 2200 emplois directs. On y trouve beaucoup de startups, mais aussi des établissements confirmés comme Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, avec 240 collaborateurs, les entreprises IntegraGen (37 salariés) et Global Bioenergies (55 salariés) actuellement en production préindus-

trielle de biocarburants. Depuis la création, le montant total des fonds levés par les entreprises accompagnées s'élève à 403,3 millions d'euros. Les startups labellisées Genopole bénéficient de l'accompagnement de chargés d'affaires expérimentés et peuvent avoir accès aux plateformes technologiques mutualisées. Reconnu pour son expertise dans le domaine de la santé, Genopole souhaite élargir le champ d'application des biotech accueillies.

L'ALLIANCE DES THÉRAPIES GÉNÉRIQUE ET CELLULAIRE

Chaque année, il organise un concours de l'innovation en biotechnologie autour de l'écologie, l'agroalimentaire et l'industrie. Les gagnants s'installent gratuitement sur le site pendant six mois, sont accompagnés par les chargés d'affaires et poursuivent leur développement dans un écosystème stimulant. Parmi les découvertes attendues : l'alliance des thérapies génique et cellulaire, reposant

sur l'utilisation des cellules souches. Les cellules souches sont capables de se multiplier indéfiniment et de donner naissance à n'importe quel tissu (muscle, cœur, peau...) suivant leur environnement. On les trouve en particulier chez les embryons. Alors que le chercheur japonais Shinya Yamanaka a trouvé le moyen de reprogrammer des cellules adultes en cellules souches – ce qui lui a valu le prix Nobel de médecine 2012 –, on va peut-être pouvoir utiliser ces cellules pour traiter des maladies génétiques, après avoir corrigé leur ADN. Pierre Tambourin, directeur de Genopole, attend beaucoup de cette innovation : « En les injectant dans la partie du corps à soigner, on peut espérer éviter le phénomène de rejet, puisqu'elles seront issues du corps du patient. Dans les organes traités, l'organisme disposera de nouvelles cellules corrigées avec un gène sain qu'il utilisera plutôt que les cellules d'origine aux gènes défectueux. Si l'on prouve que les cellules IPS sont sans danger, cette technologie de correction génétique sera applicable assez rapidement. Elle pourrait être sur le marché dans dix ans. » ■ F. P.

VERS UN SURHOMME ?

Transhumanisme, rêve ou cauchemar



Le film *Bienvenue à Gattaca* décrit une société qui pratique massivement l'eugénisme par le choix du génotype des enfants. © D.R.

Les transhumanistes de la Silicon Valley en rêvent : l'humanité maîtrisera-t-elle un jour toutes les technologies du vivant ? Et saura-t-elle faire naître des enfants « à la carte », qui vivront des centaines d'années sans problème de santé ? Avec la mise au point de nouveaux scalpels biologiques, les prix ont chuté : entre les premières méga-nucléases et les Crspr Cas9, le coût a été divisé par 10000 en dix ans. Un phénomène qui ouvre la voie à l'accélération du bricolage des génomes animaux, mais aussi humains. C'est ce qui a été fait pour la première fois ce printemps par les chercheurs chinois. Des expérimentations sur embryons qui relancent la question de l'amélioration des performances physiques et intellectuelles de l'espèce par la science. « Il est urgent de réfléchir à l'immense pouvoir dont nous allons disposer sur notre identité génétique », souligne Laurent Alexandre, président de DNA Vision et actionnaire de *La Tribune*. Est-il

imaginable d'empêcher les parents de concevoir des « bébés à la carte » à partir de 2030, quand la technologie sera au point ? » Pour cet expert de l'ADN, les futurs géants des technologies génétiques ne seront pas les grands noms du séquençage, comme l'américain Illumina, mais ceux qui maîtriseront les scalpels biologiques. Et il souligne qu'avant la maîtrise de l'édition du génome humain, les dérives eugénistes sont à surveiller dans l'analyse ADN des futurs bébés.

UNE CERTAINE SÉLECTION GÉNÉTIQUE EXISTE DÉJÀ

Une analyse possible de plus en plus tôt et facilement : « Dans les jeunes générations, 50% des Chinois souhaitent utiliser l'ingénierie génétique pour améliorer les capacités de leur bébé, contre 15% des Français. En même temps, nous avons déjà fait quelques pas sur le chemin de la sélection génétique. Depuis qu'il est possible de diagnostiquer une triso-

mie 21 quelques semaines après la procréation, 97% des embryons ainsi détectés donnent lieu à un avortement. » S'il est compréhensible de laisser aux parents le choix de ne pas accueillir un enfant lourdement handicapé, jusqu'où donner ce choix et à quel moment peut-on parler de sélection ?

Au-delà de cette sélection, les manipulations génétiques des animaux posent aussi des questions d'éthique. « Trois expérimentations récentes ont augmenté les capacités intellectuelles de souris en modifiant leur ADN avec des segments de chromosomes humains. Et des manipulations génétiques multiples ont été réussies chez deux petits singes. Demain, comment empêchera-t-on certains de commander un chien plus intelligent ? Alors que le respect de l'animal est de plus en plus souvent revendiqué, comment devons-nous les considérer lorsqu'ils auront un QI proche d'un humain ? » Toujours sur un modèle de science-fiction, ces perspectives d'édition génétique nous mènent cette fois du côté de *La Planète des singes*. ■ **F. P.**

LE BISTOURI DU XXI^E SIÈCLE

Édition génétique, la chirurgie de l'ADN

Afin de faire de la chirurgie sur le gène - l'édition génétique -, il a fallu inventer des scalpels à couper l'ADN. Collectis est un pionnier de cette activité.

Les « manipulations » chinoises et les inquiétudes qu'elles ont suscitées ont mis la discipline sur le devant de la scène : l'édition génétique est une réalité. Depuis des années, des laboratoires modifient des génomes végétaux et animaux dans le cadre de la recherche à l'aide d'enzymes, véritables scalpels biologiques. Le principe : sectionner l'hélice de l'ADN à un endroit précis afin de supprimer ou ajouter du matériel génétique. Dans la thérapie génique, la chirurgie du génome ressemble plutôt à une piqure.

mercialisé par certains organismes sous forme de kit, sans souci de propriété intellectuelle. Il faut dire qu'une véritable guerre des brevets s'est engagée autour du Crspr Cas-9 (voir *La Tribune* n° 133 du 5 juin 2015, pages 24-25). « Deux compagnies ont été créées autour de cette technologie par les chercheurs qui se disputent son invention, précise Arnaud Laferté, project manager au sein du pôle industrie pharmaceutique et santé du cabinet Roland Berger. D'un côté, le chercheur sino-américain Feng Zhang et le MIT/Harvard à Cambridge ont fondé Editas Medicin. De l'autre, la Française Emmanuelle Charpentier a cocréé la startup Crspr Therapeutics avec Rodger Novak et Shaun Foy, à Bâle. »

DES SCALPELS SUR MESURE ET SOUS BREVET

Les gènes médicaments sont transportés dans les cellules par des virus désactivés. Mais pour les modèles végétaux et animaux dans lesquels les risques sont mieux tolérés, les chercheurs utilisent des ciseaux ou scalpels moléculaires. C'est autour de l'un d'eux que s'est développé Collectis (85 salariés, 17,2 millions d'euros de chiffre d'affaires au 30 juin 2015), une biotech française fondée par David Sourdivé et André Chouliska. Créée en 1999 autour des méganucléases et implantée aujourd'hui à Paris et New York, l'entreprise a ensuite mis au point un outil bien plus précis, les Talen®, des scalpels sous brevets et conçus en fonction du gène ciblé. Plus récemment, un autre scalpel ADN a été découvert au service de l'édition génétique. Baptisée Crspr Cas-9, ce nouvel outil manque encore de précision, mais suscite beaucoup d'espoirs. Facile à produire et peu coûteux, il est déjà com-

DÉTRUIRE LES TUMEURS, SANS ABÍMER LES CELLULES

Alors que ses Talen® sont désormais menacés par la concurrence Crspr, Collectis s'est recentré sur l'immunothérapie et est entrée au Nasdaq en 2015. Capitalisant sur quinze ans d'expertise en ingénierie du génome, il met au point des cellules du système immunitaire qui attaquent les tumeurs cancéreuses (cellules T). Cette fois, ce sont donc des cellules que les « chirurgiens de l'ADN » opèrent. En modifiant leur génome, ils les rendent capables de détruire les tumeurs indiquées, sans abimer les cellules du patient comme la chimiothérapie. L'entreprise s'apprête à passer en essai clinique pour deux types de ses cellules T, dans le cadre de la leucémie. Et l'ingénierie génétique lui a permis de concevoir des cellules adaptées à tous les patients. « En immunothérapie, un des enjeux est



Depuis des années, des laboratoires modifient des génomes végétaux et animaux dans le cadre de la recherche à l'aide d'enzymes, véritables scalpels biologiques. Aujourd'hui, ils commencent à « s'attaquer » à l'être humain. © ALPHASPIRIT / ISTOCK

de faire baisser le prix des traitements afin qu'ils soient abordables pour tout le monde, explique André Chouliska. Avec des cellules autonomes qui peuvent traiter des centaines de patients à partir d'un seul donneur, nous espérons que la taille du marché ramènera le prix de production dans des limites

acceptables. » Pour rendre ses cellules T « universelles », Collectis les a opérées afin qu'elles n'attaquent que les tumeurs, quel que soit le profil génétique du patient. Une innovation technologique qui pourrait se mettre au service du modèle économique. ■ **F. P.**

GENOMIC VISION INVENTE LE PEIGNAGE MOLÉCULAIRE

Avec les progrès des gentech, on découvre de nouveaux moyens d'étudier l'ADN. C'est le cas d'Aaron Bensimon, ancien chercheur à l'Institut Pasteur et fondateur de Genomic Vision (52 salariés, 3,5 millions d'euros de chiffre d'affaires). Alors que l'analyse classique isole chaque séquence de l'ADN, sa technique étudie ces longs filaments en les étirant. Créée en 2004 et établie à Bagneux (Hauts-de-Seine), Genomic Vision a baptisé sa technique « peignage moléculaire ». Comme l'explique

son fondateur et PDG, « cela consiste littéralement à débobiner les filaments de la double hélice complexe et très dense de l'ADN et à en étaler les différentes parties sur une lamelle de verre afin de distinguer des anomalies difficiles à repérer avec le séquençage. » Avantage : l'analyse est moins coûteuse que le séquençage classique, elle prend trois à cinq jours et elle est cliniquement validée.

« Le peignage est une technologie complémentaire au séquençage, affirme Aaron Bensimon. Pour repérer les anomalies de l'ADN

comme on le ferait sur un livre, le séquençage détecte les fautes d'orthographe. Le peignage va mettre à jour d'autres anomalies comme les chapitres qui manquent ou qui ne sont pas imprimés dans le bon ordre. » Aujourd'hui, Genomic Vision commercialise un test génétique pour le diagnostic d'une myopathie, et développe deux autres tests pour détecter les prédispositions aux cancers du sein et du col de l'utérus. Ses tests sont diffusés auprès des hôpitaux européens et Quest Diagnostics les commercialise sur le marché américain. ■ **F. P.**

REPÈRES



© JOSHUA ROBERTS / REUTERS

225

millions de dollars, voilà le budget annoncé par Barack Obama pour l'étude du génome d'un million de personnes. Et les États-Unis ont de la concurrence sur le sujet. Aujourd'hui, on estime que la Chine produit un quart des données génomiques mondiales avec son institut BGI Shenzhen.

780 000



© KTSIMAGE / ISTOCK

euros, c'est le prix du premier médicament de thérapie génique autorisé sur le marché européen. Produit par la biotech néerlandaise UniQure, le Glybera possède un argument de taille.

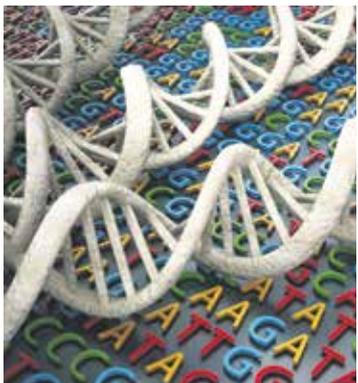
Dans un entretien au *Financial Times* du 6 avril 2015, le directeur général d'UniQure expliquait que ce prix était très raisonnable, comparé au traitement à vie de la maladie.

1,3

milliard de dollars, voilà la taille du marché de la thérapie cellulaire en 2013. La thérapie génique fait partie de ce marché qui devrait croître de 12% par an d'ici à 2020.

20

milliards de dollars, c'est le montant estimé du marché du séquençage et des tests génétiques. Le chef de file mondial est le californien Illumina, qui fabrique et commercialise des dispositifs d'analyse génétique.



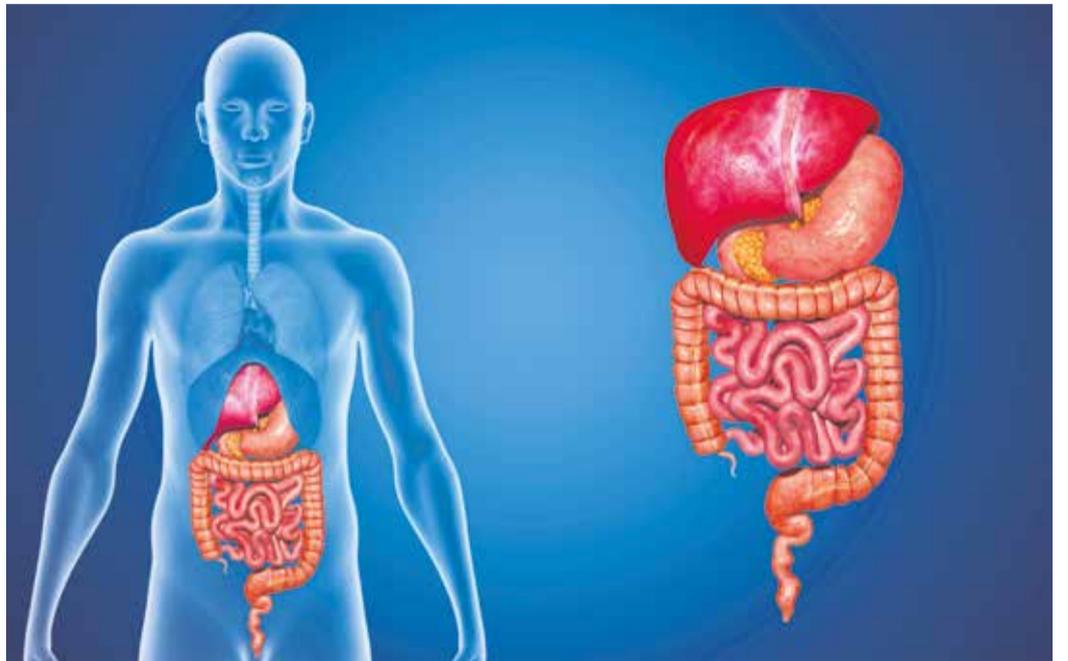
© ADVENTR / ISTOCK

NOUVELLES THÉRAPIES

Une piste pour soigner l'obésité

L'analyse génétique des flores bactériennes de l'organisme permet d'envisager de nouveaux traitements, en particulier concernant l'obésité.

En améliorant les techniques de séquençage, l'analyse génétique gagne l'ensemble de notre corps. Après notre ADN, les généticiens se sont penchés sur nos tumeurs cancéreuses. Dernier en date : le séquençage des flores intestinales et pulmonaires – appelées microbiotes –, ces colonies de bactéries inoffensives qui peuplent nos organismes. Grand sujet à la mode, le microbiote est désormais soumis à la question génétique. Comme il est composé de centaines d'organismes bactériens, on l'analyse par bioinformatique afin d'en distinguer les grandes lignes. Et, alors qu'il a longtemps fallu passer par la culture bactérienne en laboratoire pour en voir la composition, il est désormais séquençé directement dans l'organisme en métagenomique. On le (re)découvre régulièrement : le microbiote influence directement notre état de santé.



UN INCROYABLE BOOM DANS LA MICROBIOLOGIE

Il commence même à être considéré non plus comme une flore parasite, mais comme une sorte d'organe vital. Établi à l'hôpital parisien de la Pitié-Salpêtrière, l'Institut de cardiométabolisme et nutrition (Ican) travaille sur la composition du microbiote intestinal et son évolution dans le cadre de problèmes de santé. Il a déjà mis au jour l'absence de certaines bactéries chez les personnes souffrant d'obésité. « L'accès aux nouvelles technologies de séquençage à haut débit a provoqué un incroyable boom dans la microbiologie, remarque sa directrice, Karine Clément. On découvre régulièrement de nouvelles modifications du microbiote en fonction de maladies intestinales, métaboliques mais

aussi neurologiques et même psychiatriques, comme l'autisme. » Facturées 1000 euros, les analyses métagenomiques permettent de multiplier les recherches sur le sujet. Émanation de l'Inra, la startup Enterome développe les premiers médicaments du microbiote pour soigner une inflammation chronique des intestins, la maladie de Crohn. Avec 25 salariés établis à Paris, Enterome s'apprête à commercialiser un kit diagnostic pour suivre facilement l'évolution de la maladie, entre deux coloscopies. En deux ans, la startup a levé 17 millions d'euros et son candidat médicament pour traiter le déséquilibre bactérien observé dans la maladie de Crohn entre en essai

clinique. « Nous sommes en partenariat avec un laboratoire américain pour sa future mise sur le marché, précise Pierre Belichard, PDG. Et son prix devrait rester dans la moyenne du traitement annuel des patients atteint d'un Crohn, soit 20000 euros. »

Face à cet engouement de la recherche, on peut imaginer que l'analyse de nos flores intestinales donnera lieu un jour à une médecine et même à une alimentation personnalisées. Quant au microbiote pulmonaire, il est le dernier chouchou des chercheurs. Une étude vient de montrer que le développement précoce de cette flore permet d'éviter l'asthme allergique. ■

Les généticiens se penchent désormais sur le séquençage des flores intestinales et pulmonaires – appelées microbiotes. Ils influencent directement notre état de santé.

© ISTOCK

F. P.

PAS DE GÉNOMIQUE SANS INFORMATIQUE

Des logiciels de traitement et d'interprétation des données se développent pour prendre en charge les gigaoctets d'informations génétiques.

Alors qu'un séquençage compte 10 milliards d'informations et pèse 20 gigaoctets, les progrès de la génétique sont intimement liés à ceux de l'informatique. Voilà pourquoi les plus grands centres hospitaliers commencent à s'équiper de plateformes à grosse capacité. Un mouvement particulièrement développé dans l'oncologie en vue de l'adaptation des traitements aux tumeurs. IntegraGen (37 salariés et 6 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2014) est l'opérateur de la plateforme de séquençage pour la recherche clinique du centre Gustave-Roussy. « La génomique est la révolution en cours dans la cancérologie, car elle permet d'améliorer nettement les stratégies thérapeutiques en fonction du profil génétique de la tumeur du patient, estime Bernard Courtieu, PDG d'IntegraGen. Mais elle nécessite une révolution informatique pour le traitement des données. Entre les 20 molécules sur le marché et les

certains en développement, les possibilités de combinaisons sont très nombreuses. » Établie sur le Genopole, l'entreprise est l'une des premières à développer des logiciels de guidage thérapeutique en France en partenariat avec l'Inserm et Sogeti High Tech.

Elle a édité un outil de navigation dans les données de séquençage et prépare une assistance au choix des traitements en fonction des patients. Un outil que développe aussi Ariana

Pharma (17 salariés). Née de l'essaimage de l'Institut Pasteur, créée en 2003, l'entreprise établie à Paris et à Boston a déjà déployé son système d'aide à la décision thérapeutique Onco KEM® (Knowledge Extraction & Management) dans le cadre d'un essai clinique avec cinq des hôpitaux les plus importants autour du monde (dont Gustave-Roussy et MD Anderson aux États-Unis). Comme IntegraGen, Ariana Pharma étudie les données ADN, mais aussi celle d'expression

d'ARN, la manière dont les gènes issus de l'ADN s'expriment dans les cellules. Et, comme le souligne son PDG Mohammad Afshar, « avec 20 000 marqueurs de tumeurs et plus de 117 thérapies dans notre base, il faut des algorithmes et des supercalculateurs pour déterminer quels traitements conviennent le mieux ». Avec les découvertes scientifiques, les besoins en termes de méthodologie et de capacité de stockage vont augmenter régulièrement. Déjà, une nouvelle donnée se profile, comme le souligne Bernard Courtieu : « Le prochain eldorado sera l'immunoncologie avec la formule de mutational load, c'est-à-dire la charge mutationnelle de la tumeur cancéreuse. » Pour Mohammad Afshar, l'informatique va surtout bouleverser les schémas de commercialisation : « Ces outils de choix thérapeutique sont en train de les "uberiser" en donnant aux médecins les clés de la sélection d'un traitement plus efficace et moins coûteux. » ■ F. P.

Comme l'explique le PDG d'IntegraGen, « la génomique [en cancérologie] nécessite une révolution informatique pour le traitement des données. » Ici, un matériel de séquençage à haut débit fabriqué par Illumina, utilisé par IntegraGen.

© ILLUMINA

