



Strasbourg dessine les thérapies du futur



LABOS ET ENTREPRISES › Grâce à une recherche académique de très haut niveau, la capitale alsacienne donne régulièrement naissance à des start-up dans le secteur du médicament et des technologies médicales. Passage en revue des spin-off.

PAR MARIANNE REY

A lors que Lyon s'affiche leader dans l'immunologie et les vaccins, Strasbourg se veut fer de lance dans les technologies médicales. Par « tech-med », il faut entendre le gros appareillage hospitalier, les outils pour les chirurgiens, la robotique à vocation thérapeutique ou chirurgicale, les implants, les organes artificiels... L'Institut de recherche contre les cancers de l'appareil digestif (Ircad) est sans conteste le vaisseau amiral de l'excellence académique strasbourgeoise. Il devait d'ailleurs être visité par Michelle Obama en 2009, s'il n'y avait eu la présence dans les alentours de militants anti-Otan. Mondialement reconnu comme un centre de référence formant de nombreux médecins à la chirurgie mini-invasive, l'Ircad héberge quantité d'entreprises et de plateaux techniques. D'ici à 2016, 30 000 m² seront consacrés uniquement à l'accueil de sociétés. « Grâce à l'Ircad, des technologies médicales peuvent être développées au pied du patient, explique Guillaume Ebelmann, directeur général délégué du pôle de compétitivité Alsace[BioValley]. Lorsque les produits sont matures, ils sont testés dans les infrastructures de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU). »

L'Ircad se situe entre l'Ancien Hôpital civil de Strasbourg et ses innombrables petits bâtiments en grès des Vosges, et le Nouvel Hôpital civil, autre fleuron inauguré il y a trois ans, non loin de la faculté de médecine. L'innovation dans la santé, mais plus dans les biotechs cette fois-ci, se joue aussi à quelques kilomètres, dans la banlieue sud de Strasbourg, au sein du bioparc d'Illkirch Graffenstaden, où est d'ailleurs implanté Alsace BioValley.

124

Le nombre d'équipes de recherche dans la santé à Strasbourg.

2

Prix Nobel, de médecine pour Jules Hoffmann, et de chimie pour Jean-Marie Lehn.

130

entreprises dans le médicament, au pôle Alsace BioValley.

260

entreprises dans les technologies médicales.

Le profil type de l'entrepreneur strasbourgeois ? Plutôt un scientifique. « Nous sommes en manque de profils business, admet Guillaume Ebelmann. Mais si le créateur vient de la paillasse, mieux vaut qu'il occupe les fonctions de directeur scientifique plutôt que celles de directeur général. » Si des acteurs locaux d'envergure comme Transgene, Lilly ou Millipore soutiennent l'écosystème de start-up, Stephan Jenn, patron de NovAlix (*lire page 81*) estime que le talon d'Achille de Strasbourg est le manque de sites industriels leaders implantés sur son territoire. « Nous avons ici un gros site académique, mais qui ne se prolonge pas par une filière industrielle. Vous la trouvez plutôt de l'autre côté de la frontière, en Suisse. »

Collaboration trinationale

La transfrontalité... une donnée qui revient sans cesse lorsqu'on discute avec les gens du cru. Elle est loin de se résumer à la dimension géographique. « Nous sommes un cluster franco-germano-suisse, avec une vraie logique de réseau, affirme Guillaume Ebelmann. BioValley Switzerland et BioValley Deutschland ont été créés en même temps que nous et nous travaillons de concert. » La collaboration trinationale pourrait toutefois être améliorée. « Des conférences sont organisées pour que les acteurs des trois pays se rencontrent, reconnaît Pascal Neuville, à la tête de Domain Therapeutics (*lire ci-contre*). Mais il faudrait, dans l'idéal, qu'il y ait aussi des accords de coopération permettant à chaque gouvernement de financer les entreprises étrangères. Ce n'est pas le cas aujourd'hui et il faut bien avouer que cela freine un peu le développement de projets. »



PHOTO: FRÉDÉRIC MANGROT/REA - DOMAIN THERAPEUTICS

L'Alsace compte près de 2 000 chercheurs dans la filière des sciences de la vie-santé. Le « triangle d'or » s'étend aux régions voisines du Bade-Wurtemberg (Allemagne) et du nord de la Suisse.



PHOTO: DR

PASCAL NEUVILLE,
DG DE DOMAIN
THERAPEUTICS ET
ANCIEN PRÉSIDENT
DU PÔLE ALSACE
BIOVALLEY

« Les sociétés de biotechs strasbourgeoises sont obligées de faire de la prestation de services »

Quels sont les atouts de la biotech strasbourgeoise aujourd'hui ?

Pascal Neuville : Nous avons tiré les leçons du passé. Neuro 3D, Carex, Entomed. Toutes ces start-up fleurons des années 2000 à 2005 ont fonctionné sur un même modèle qui consistait à brûler du cash pour développer leurs produits, en espérant le contrat du siècle avec une « big pharma ». Lorsqu'elles ont eu des difficultés, elles ont été cédées ou fermées par leurs actionnaires. C'est ce qui est arrivé aussi chez Faust.

Pharmaceuticals, où j'étais directeur scientifique. Nous avons poussé un produit jusqu'en phase 2 sans pouvoir trouver de contrat à la hauteur de ce que nous espérions. Les start-up qui se développent aujourd'hui ont intégré dans leur business model la notion de génération immédiate de revenus. Sauf peut-être Transgene, soutenue par Merieux, toutes ont embrassé cette stratégie, qui a émergé en quelque sorte sous la contrainte. Même les incubateurs poussent à l'autonomie financière.

C'est votre cas chez Domain Therapeutics ?

P.N. Oui, surtout que nous sommes une « resurgence » de Faust Pharmaceuticals, donc nous avons l'expérience. Nous avons gardé une équipe de recherche de Faust et redémarré avec une activité de prestation de services en 2008. Au bout de deux ans, nous étions déjà profitables. De toute façon, ce n'est pas un scoop.

L'accès au capital en France est très difficile et d'autant plus dans les biotechs.

Mais cette activité de prestation de services ne freine-t-elle pas votre développement ?

P.N. C'est sûr, cette activité consomme beaucoup de temps. C'est de l'énergie en moins pour nos propres projets, dont nous finançons le développement grâce à la marge que nous réalisons sur ces prestations. Cela peut constituer un problème pour les financeurs qui veulent un retour sur investissement rapide. Mais nous sommes sur la bonne voie, nous avons déjà signé un contrat avec Merck Serono. Nous avons aussi pour objectif de substituer à la prestation de service plus de collaboration pour gagner en propriété intellectuelle sur des projets. Et puis nous devrons trouver d'ici deux à trois ans une sortie pour nos actionnaires. Cela passera sûrement par le rachat par un industriel.

Strasbourg dessine les thérapies du futur

Axilum Robotics

Le robot qui envoie de l'électricité au cerveau

Concept : Appliquer un champ magnétique sur la tête au moyen d'une bobine, reliée à un stimulateur. Avec un courant électrique induit, exciter les neurones. Tel est le principe de la stimulation magnétique transcrânienne, ou, en anglais, TMS. Le concept est récent (1985) et se développe surtout depuis les années 2000. Axilum Robotics propose un robot de stimulation avec un bras à sept axes, dont le mécanisme hémisphérique fait l'objet d'un brevet. Son seul concurrent, le hollandais ANT, a conçu un robot industriel, alors que celui d'Axilum est destiné à la pratique clinique. Il permet la répétabilité des gestes, compense les mouvements de la tête, autorise des protocoles complexes.

Equipe : Michel Berg, PDG. Le consortium autour d'Axilum Robotics réunit l'équipe de robotique du LIIST, une unité de recherche mixte issue de l'université de Strasbourg, du CNRS et de l'Insa, et un industriel alsacien, Streb & Weil, futur sous-traitant de production. La société a signé des partenariats avec des fabricants de neuronavigateurs.

Applications : Les applications concernent la recherche en neurosciences, le diagnostic (pour voir, par exemple, si une zone est fonctionnelle avant la chirurgie), et la thérapie de dépressions sévères, de douleurs chroniques, d'hallucinations de schizophrénie, etc.

Perspectives : Le marché est en train de se développer à grande vitesse, grâce à la reconnaissance progressive des autorités de santé mondiales. D'ici à dix ans, on estime qu'il devrait y avoir 3 000 centres équipés en Amérique du Nord et en Europe. La société espère équiper un quart de ces centres avec son robot d'ici à dix ans.



Urolead

Une banque de tumeurs pour valider l'efficacité de molécules anticancéreuses

Concept : Prelevez des cellules d'une tumeur chez un patient, et implantez-les sur des souris immunodéprimées pour que la tumeur s'y développe. En cas de succès, répliquez cette tumeur sur d'autres souris. Vous obtiendrez des tissus tumoraux au plus près de la réalité clinique, permettant de procéder à des évaluations de toute sorte, notamment thérapeutiques. C'est ce type de xénogreffe que réalise Urolead en urologie (vessie, prostate, rein). Une prouesse car ce genre de tumeur se développe très difficilement, contrairement aux tumeurs digestives, du sein, du poumon... que d'autres sociétés s'emploient déjà à xénogreffer. Urolead est aujourd'hui le seul acteur à disposer de cancers de la prostate dans une « tumorothèque ».

Equipe : Aux commandes Hervé Lang, professeur en chirurgie urologique au Nouvel Hôpital civil de Strasbourg, et Thierry Massfelder, responsable du laboratoire Inserm Cancer du rein et physiopathologie rénale.

Applications : Urolead a un atout : sa forte imbrication avec le service d'urologie du Nouvel Hôpital civil. A terme, l'entreprise pourrait développer des applications de médecine personnalisée. En arrivant à diminuer le temps de croissance de la tumeur initiale, il serait possible de tester sur le patient le traitement le plus efficace !

Perspectives : La société cherche à dépasser son marché de niche. Deux évolutions sont envisageables. Soit développer d'autres types de xénogreffes complexes, au-delà de l'urologie. Soit se rapprocher de sociétés aux compétences complémentaires dans l'urologie. Une seconde approche qui aurait pour avantage de présenter une offre très lisible, estampillée urologie, pour les industriels.

Defymed

Le pancréas bioartificiel pour limiter les rejets

Concept : Chez les diabétiques de type 1, les cellules qui fabriquent l'insuline ne fonctionnent plus. La transplantation d'îlots pancréatiques (amas de cellules qu'on trouve dans le pancréas et qui sécrètent des hormones, dont l'insuline) proposée aujourd'hui pose problème : outre des rejets lourds, il faut de deux à trois pancréas humains pour une transplantation. Le pancréas bioartificiel de Defymed est une poche que l'on place dans l'abdomen du patient, dans laquelle sont ensuite introduites des cellules humaines ou animales. Celles-ci n'entrent pas en contact avec l'organisme.



Equipe : Séverine Sigrist, la fondatrice, également directrice du Centre européen d'étude du diabète. Chef de projet, Richard Bouaoun. S'ajoute un CEO en consulting – qui aide aussi à la levée de fonds (1 million d'euros d'ici à septembre) –, et un DAF « mutualisé » avec le CEED.

Marché : La première étape de tests pour éprouver la résistance mécanique de la poche est achevée. Fin 2012, la phase pré-clinique fonctionnelle sur le porc devrait être terminée. Mais le chemin est encore long ! L'objectif est de réaliser des études sur l'humain d'ici deux à trois ans. Et de mettre en place, une fois seulement les tests finis et pour une valorisation maximale, un accord de licence ou de codéveloppement avec une « big pharma ».

Perspectives : Le programme européen d'origine qui a donné naissance au projet a engendré de la propriété intellectuelle. Avec l'argent récolté par l'accord de licence, il serait envisageable, par exemple, de développer des applications sur le foie, le rein... voire même d'utiliser le procédé avec des cellules à visée médicamenteuse, par exemple l'hormone de croissance.

IHD

Des biomarqueurs sanguins pour dépister la maladie d'Alzheimer

Concept : S'appuyant sur plusieurs brevets (certains propres au CNRS, d'autres co-produits avec lui), Innovative Health Diagnostics (IHD) développe des biomarqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer, fiables à 95 %, rapides et non invasifs.

Equipe : Trois fondateurs : Xavier Regnault, entrepreneur dans les biotechs, Jean de Barry, neurobiologiste à l'Institut des neurosciences cellulaires et intégratives, et François Sella, chef du service de neurologie aux Hôpitaux civils de Colmar.

Marché : IHD s'adresse au secteur du diagnostic, mais également à celui du développement de nouveaux agents thérapeutiques. Dans la maladie d'Alzheimer, de nombreuses voies sont explorées. Pas moins de 280 drogues ou molécules sont en cours d'évaluation, par des moyens parfois lourds et peu fiables.

IHD vise le marché du test compagnon, qui permet de mesurer l'efficacité d'un traitement et de l'ajuster au patient. Pour être bien placée sur ce segment, la société a intérêt à collaborer avec de grandes compagnies pharmaceutiques dès le stade du codéveloppement de médicaments. Or, de tels acteurs, IHD en côtoie à travers le consortium européen PharmaCog visant à développer des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer validés d'un point de vue préclinique et clinique.

Perspectives : Toutes les preuves de concept cliniques ayant été effectuées, IHD recherche 3 millions d'euros pour mettre son produit sur le marché. Objectif : sortir en 2013 une version de ses tests à destination de la recherche scientifique et, fin 2015, son kit de diagnostic.



NovAlix

Une plate-forme pour la recherche de nouveaux médicaments

Concept : NovAlix est née en 2009 de la réunion de deux spin-off, l'une, Alix, issue de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg, l'autre, Novalyst Discovery, de la faculté de pharmacie. Novalyst Discovery vise, à partir de travaux d'Alain Wagner, directeur de recherche au CNRS, à la création d'un outil pour l'amélioration de l'efficacité des procédés en chimie. La société s'est d'abord orientée vers la prestation de services pour la chimie. Avant de monter en gamme vers du *drug discovery*. Alix, elle, est spécialisée dans la biologie structurale, c'est-à-dire dans l'élucidation de la structure tridimensionnelle des protéines, offre destinée aux industriels de la cosmétique et de la pharmacie. Au cours des ans, le groupe NovAlix s'est notamment enrichi avec la création de deux spin-off : Phytodia (identification et développement d'ingrédients innovants pour les industries nutraceutiques et cosmétiques) et eNovalys (technologie de gestion de l'information chimique à destination des chercheurs).

Equipe : 130 personnes, dirigées par Stephan Jenn, qui est passé par le hub biotech allemand de Heidelberg avant de participer à la création de Novalyst Discovery.

Marché : L'industrie pharmaceutique qui, comme aime rappeler Stephan Jenn, « se finance sur l'assurance santé », a dû réduire la voilure. NovAlix entend profiter de la tendance à l'outsourcing qui en résulte. Elle a créé une filiale pour se rapprocher des sociétés pharmaceutiques aux Etats-Unis.

Perspectives : NovAlix multiplie les alliances stratégiques. Pour compléter son expertise chimie avec de la biologie, elle s'est rapprochée d'une société de Fribourg.

Les deux « réussites » du pôle Alsace BioValley

LE PROJET RT FLUO

Il regroupe Millipore, Streb & Weil et un laboratoire de l'université de Strasbourg. Il a abouti à un nouveau procédé d'analyse de contamination microbienne basé sur une technique de coloration fluorescente permettant la détection très rapide de micro-organismes dans les lignes de production pharmaceutique.

LE PROJET DIAGEBV

Il regroupe deux industriels alsaciens, Biosynex et Anda Biologicals, et deux laboratoires de recherche publique de Grenoble. Il a débouché sur de nouveaux tests de diagnostic du virus d'Epstein Barr, qui provoque notamment certains lymphomes.

L'usine-école

EASE

D'ici à fin 2013, un centre de formation dédié aux métiers de la production en salles blanches devrait ouvrir sur le campus d'Illkirch. Il devrait reproduire une usine de production pharmaceutique. Son nom est : European Aseptic and Sterile Environment Training Center (EASE). On y formera des agents de nettoyage comme des pharmaciens industriels, en alternance prioritairement. Objectif : « Permettre aux industriels de former leurs salariés en conditions réelles, sans immobiliser leurs infrastructures, et de recruter, sur le bassin d'emploi, la meilleure main-d'œuvre d'Europe. »

Plus d'infos

LE PÔLE DE COMPÉTITIVITÉ

Alsace BioValley
www.alsace-biovalley.com

L'INCUBATEUR ALSACIEN

Semia
www.semia-incal.com

LA SOCIÉTÉ D'ACCÉLÉRATION DU TRANSFERT DE TECHNOLOGIES (SATT)

Conectus Alsace
www.conectus.fr

