

Biotechnologies / L'industrie des ingénieurs du 21^{ème} siècle

Colloque XMP-Biotech

Lundi 17 mars 2014 – Maison des Polytechniciens



Synthèse

Le formidable potentiel du secteur



Marc-Olivier Bévierre

X85, CEPTON Strategies, Président d'XMP-Biotech

L'entrée de la biologie à l'École Polytechnique est relativement récente et son versant industriel reste méconnu. Les biotechnologies annoncent pourtant des progrès insoupçonnés en matière de santé (médicaments, diagnostics, technologies médicales...), agroalimentaire, énergie, chimie verte et environnement.

Les avancées accomplies depuis les années cinquante dans le domaine de la biologie moléculaire ont ouvert la voie à une meilleure compréhension du vivant. Le séquençage du génome, qui a constitué une étape décisive pour les prochaines décennies, sera bientôt possible en une journée pour 1000 \$, ce qui donne une indication de la vitesse du progrès technologique.

En Europe, les biotechnologies représentent déjà près de 2 millions d'emplois. Tandis que les perspectives socioéconomiques mondiales tablent sur un triplement des dépenses de santé entre 2008 et 2030, il apparaît que la moitié des médicaments en développement font appel aux biotechnologies.

Une révolution est en marche et de grandes tendances se dessinent déjà. Les coûts de développement rendront incontournables l'acquisition d'une culture du résultat et une plus grande participation des patients. Dans le même temps, le développement du diagnostic moléculaire va s'appuyer sur la pluridisciplinarité propre au secteur des biotechnologies pour accélérer la compréhension des processus pathologiques.

Transversale par définition, l'industrie biotechnologique se tourne naturellement vers les ingénieurs. Ils y trouvent leur place aux côtés des médecins et des biologistes pour développer des projets en imagerie médicale, robotique, nanotechnologie, biomatériaux.

Pour accompagner cette révolution, l'ingénieur "Poly-technicien" est le candidat idéal !

Les biotechnologies de demain, une industrie d'ingénieurs



Nicolas Cartier

X85, Corporate Vice-Président & Directeur de l'unité de Microbiologie industrielle, BIOMERIEUX

Frédéric Mallard

X94, responsable du laboratoire Sample Preparation et Processing, BIOMERIEUX

De l'ingénierie...

Les promotions de l'X de la fin des années quatre-vingt ont été les premières à aborder la biologie puis la biotechnologie. La pluridisciplinarité du secteur s'est vite imposée aux ingénieurs qui ont choisi de suivre cette voie. Spécialiste mondial du diagnostic *in vitro*, Biomérieux les a amenés à travailler avec le CEA de Grenoble pour parfaire leurs connaissances en nanotechnologies. En parallèle, ils se sont confrontés au choix du milieu de culture adéquat et à la vérification de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

Dans le secteur de la recherche microbiologique, cœur de métier de Biomérieux, la compétence de l'ingénieur s'est imposée progressivement. Le premier tournant est intervenu avec l'apparition des diagnostics automatisés *via* des cartes fluidiques. La lecture automatisée a nécessité la mise au point de logiciels, d'appareils d'analyse et de protocoles. L'automatisation des flux d'échantillons dans les laboratoires a constitué un autre progrès. Avec le « Full Lab Automation », il est devenu possible d'enchaîner les étapes de façon automatisée, de l'incubateur jusqu'à la gestion des données, cette dernière étant le véritable défi de ce projet. Avec la microbiologie rapide, l'approche intégrative s'est imposée et elle permet aujourd'hui d'accélérer la prise de décision thérapeutique.

Biomérieux est parvenu à développer des diagnostics d'une grande fiabilité, utilisables partout et en toutes circonstances. Pourtant, l'outil technologique ne suffit pas. La croissance bactérienne reste lente à l'échelle de temps de la décision thérapeutique (8 à 12h) et l'observation des phénomènes physiques s'imposera longtemps encore. Il ne faut pas hésiter à sortir des méthodes classiques biologiques pour gagner en efficacité... En favorisant la rencontre de la biologie avec les autres sciences, l'entreprise investit 12% de son chiffre d'affaires en R&D.

Beaucoup reste à faire pour des ingénieurs désireux d'embrasser des spécialités aussi variées et complémentaires que l'optique, la bioinformatique, la biochimie, la biophysique, les nanomatériaux. Entre recherche et sciences de l'ingénieur, toutes ces disciplines se retrouvent lors de la conception d'un système complexe.



... à la direction de projets et d'équipes

Les biotechnologies offrent beaucoup de possibilités à ceux qui souhaitent parcourir le monde. Elles invitent à se laisser surprendre au-delà de ce qu'un ingénieur peut attendre. Appliquées au secteur de la santé, elles revêtent plus qu'ailleurs un sens particulier. Les enjeux sont à la fois industriels, éthiques et politiques. Les questions fondamentales de la vie et de la mort ne se retrouvent dans aucun autre secteur de l'ingénierie.

La direction d'équipe nécessite des clés que la compétence scientifique n'apporte pas nécessairement. Il est indispensable de comprendre les différentes spécialités, distinguer modélisations et réalité, favoriser les liens entre les savoirs et lutter contre l'hyperspécialisation qui tend à isoler les individus... Les utilisateurs finaux de l'innovation sont le malade et son médecin. Ce principe de « Customer intimacy » ne doit jamais être perdu de vue.

Pour comprendre la vie réelle du médecin, les ingénieurs devraient passer plusieurs journées à l'hôpital. Les échanges culturels entre recherche publique et R&D évoluent favorablement ; il faut en profiter. Les laboratoires participent désormais à des clusters santé et ils échangent de plus en plus naturellement avec les équipes des CHU. La complexité des enjeux et des technologies rend cette coopération incontournable.

Il appartient aux ingénieurs de réussir l'industrialisation des innovations. Le contexte est porteur puisque l'industrie scientifique reste l'une des priorités des gouvernements successifs. La France a la possibilité de créer des champions dans trois domaines: la thérapie cellulaire, le diagnostic moléculaire et la e-santé. Dans ce domaine, l'application *Diabeo*, mise au point par Voluntis et Sanofi, offre un bel exemple des avancées en cours. Diabeo préconise des doses d'insuline en fonction de l'emploi du temps du patient diabétique et adresse son diagnostic en temps réel au médecin. Ainsi, le logiciel vient en lieu et place d'un traitement permanent. En matière de biotechnologies, le *French-bashing* n'est pas de mise

TROIS DÉFIS D'INGÉNIERIE POUR LES SCIENCES DU VIVANT

Le « Big data » en médecine

Yann Gaston Mahé

X90, Director Life Sciences, Hypercube Research

Patrice Denèfle

Senior VP Digital & Translational Sciences, IPSEN

Les connaissances médicales doublent tous les 4 ans. En parallèle, le nombre de patients augmente partout dans le monde. Dans les pays développés, cela est dû au vieillissement des populations. Ailleurs, l'accès à la santé se généralise sous l'effet du développement.



Dans un contexte où les coûts de la santé explosent, les données deviennent le nerf de la guerre. Le séquençage du génome et la généralisation d'internet accélèrent encore cette tendance de fond. Demain, la compréhension systémique des maladies s'appuiera largement sur l'analyse génomique. Notre vision de la médecine va donc changer de manière radicale. Seule une consolidation des systèmes d'information permettra d'aboutir à une logique unifiée de diagnostic, de prévention, de soin, de prise en charge médicale etc.



Des visions personnalisées et participatives de la santé apparaissent. Aux Etats-Unis, sous l'effet de la croissance des données en biologie moléculaire, un business appelé « Healthcare big data analytics » propose des conseils individualisés aux patients. IBM en est l'un des acteurs (Assisted medical diagnostic et therapeutic algorithm recommendation). L'anticipation des tumeurs cancéreuses grâce à l'identification de leur profil moléculaire est l'un des grands enjeux de ces évolutions. Le nouveau test de prédisposition génique à l'autisme développé par ARISK2, les peacemakers connectés et les tests de sang prédictifs pour les cancers de la prostate apportent déjà des réponses.

Avec l'intégration des données dans la chaîne médicale, une révolution est à l'œuvre. Il est temps que les ingénieurs s'y consacrent en masse. Cependant, corrélation n'est pas causalité : demain comme aujourd'hui, il faudra savoir détecter les faux signaux entre les variables du diagnostic et la pathologie. Pour réussir, les ingénieurs se doteront d'une vision et assumeront avoir besoin des autres.

Biomasse et défis énergétiques

Marc Delcourt

CEO Global Bioénergies

La hausse continue des prix du pétrole a stimulé l'essor du secteur de la biologie industrielle, qui vise à convertir les ressources renouvelables produits chimiques destinés aux domaines des matériaux et des carburants. La France conserve une certaine avance dans ce domaine grâce à une longue histoire scientifique sur ce sujet, et à son agriculture forte, la première d'Europe. Global Biotechnologies développe des procédés pour convertir les ressources renouvelables (sucre, amidon, déchets agricoles et forestiers), en oléfines gazeuses, une famille de molécules constituant le cœur de la pétrochimie.

Les oléfines gazeuses, permettent d'obtenir des carburants (essence, kérosène, diesel), ainsi que des plastiques, des élastomères, et des solvants. Le marché des oléfines, aujourd'hui extraites du pétrole, est aujourd'hui évalué à près de 300 Mrds \$.



Le premier programme de Global Bioenergies a porté sur l'obtention d'isobutène, l'une de ces oléfines gazeuses, dont l'« arbre-produit » est très large, et englobe les carburants et certains matériaux. L'industrialisation, appliquée au procédé de fermentation, a débuté en 2013. Un premier pilote industriel est en cours d'installation sur le site de Pomacle-Bazancourt, - le plus grand site agro-industriel d'Europe - près de Reims, et bénéficie du

soutien d'ARKEMA. Un second pilote industriel est en préparation, et sera installé sur le site de la raffinerie Leuna, près de Leipzig en Allemagne. Un accord industriel a été conclu avec Audi en vue de développer un biocarburant issu de l'isobutène. Global Bioénergies développe également des procédés vers le butadiène et le propylène, produits entrant dans la composition de matières plastiques pour les industries automobiles et alimentaires, de pneumatiques ou de nylon. Après l'introduction en bourse de Global Bioénergies en 2011, une levée de fonds de 23 M€ a eu lieu en juillet 2013. Cela montre que la France sait mettre ses idées en musique. Pour déployer son activité, Global Bioenergies souhaite s'appuyer sur la culture allemande du process, et la tradition américaine de l'entrepreneuriat et du « think big ».

Médecine régénérative et impression 3D

Fabien Guillemot

UMR Inserm 1026, Bio-ingénierie Tissulaire



Apparue à la fin des années quatre-vingt, l'ingénierie tissulaire permet déjà d'agir sur la peau et la cornée. Les approches conventionnelles ne permettant pas de gérer pleinement la personnalisation et la complexité des tissus, la construction d'organes par impression 3D, appelée aussi « bio-impression », s'impose comme la voie la plus prometteuse.

Le contrôle de l'interaction des cellules et de leur placement suppose d'engager de longues phases expérimentales. La reproduction des motifs cellulaires passe aujourd'hui par la technologie dite « transformationnelle », dont l'objectif est de dépasser la dualité du numérique et de la biologie. Décrit en 1988 par Robert Klebe, ce procédé est arrivé trop tôt. Depuis, plusieurs technologies telles que le jet d'encre, le bio-plotting ou

le laser ont été étudiées.

La bio-impression laser propose une précision à l'échelle de la cellule. Le procédé a été étudié à partir de 2005 avec le centre d'études Laser CELIA et, très rapidement, il a fallu concevoir des outils dédiés. La première imprimante a été développée et livrée en 2007. L'Inserm et l'Université de Bordeaux continuent de travailler sur l'évolution des cellules pour qu'elles conservent leurs fonctions et leur viabilité post-impression. Il s'agit de modéliser leur comportement de manière expérimentale ou numérique. La fabrication de cornées est l'un des objectifs de l'expérimentation. Autre procédé en cours d'étude, l'impression *in vivo* vise une impression directe dans l'organisme. Des tests sur des souris ont récemment permis d'observer des étapes de cicatrisation.

L'impression tissulaire n'aboutira pas avant longtemps à la fabrication d'un organe complet. Elle vise surtout à comprendre la formation et l'évolution des tissus dans le cadre de la recherche expérimentale. Dans le cadre de la médecine individualisée, les tissus réalisés à partir des cellules du patient permettront de tester les traitements ou préparer des greffons.

Les connaissances et les techniques évoluent très vite. Pour un ingénieur, le champ d'investigation est d'autant plus vaste et passionnant qu'il s'étendra sur de nombreuses années. La science-fiction laisse place à de vraies perspectives...

CINQ PARCOURS D'INGÉNIEURS ENTREPRENEURS EN BIOTECH



« Au plan macroéconomique ce sont les sociétés nouvellement créées qui sont créatrices nettes d'emplois. »

Frederic Revah

X82, Directeur général du Généthon

Qu'ils soient issus de la recherche publique, de petites structures innovantes ou de grands groupes, les ingénieurs en biotechnologies se retrouvent autour de la notion de « sens ». Ce sont des pionniers, et leur capacité à jouer de multiples rôles au sein des structures auxquelles ils appartiennent et un élément clé de l'agilité de ces sociétés et par la même de leur succès. Le sort de l'innovation rencontre avec eux et les spécialistes qui les entourent le sort économique d'un pays.

L'exemple de Généthon en est une illustration marquante. En ce qui concerne le « sens » d'abord puisque, centre de R&D à but non lucratif, ses « actionnaires » sont en réalité les patients et les donateurs. Sur la composante économique ensuite puisqu'à travers le leadership de Généthon dans le domaine de la thérapie génique, c'est une filière d'excellence nationale des biothérapies innovantes à forte valeur ajoutée technologique et économique qui est en train de voir le jour.

Jean Gabriel Levon

X05, CEO Ynsect

Fondée en 2011, Ynsect est une société pionnière dans le domaine des biotechnologies d'insectes. On y élève différentes espèces avant de transformer leur biomasse en molécules à haute valeur ajoutée. Les produits sont destinés à l'alimentation animale et aux produits non alimentaires tels que biogaz ou engrais...



Au-delà des spécificités de l'activité, l'entrepreneuriat repose sur des expériences personnelles et des constantes qui peuvent être partagées : un séjour à HEC peut s'avérer utile pour savoir ce qu'est une entreprise. Comme Nicolas Cartier l'a indiqué au début de l'après-midi, il faut saisir les opportunités car elles sont rares. Pour toute entreprise innovante, le manque de moyens et sa faible résistance aux aléas sont des écueils permanents dont il faut tenir compte. Quoi qu'il en soit, il est indispensable de ne pas raisonner en termes de risques, mais bien en termes d'opportunités.



Cécile Real

UTC, CEO Endodiag

L'Endométriose touche 10% des femmes en âge de procréer. Jusqu'ici, il n'existait pas de méthode de diagnostic rapide ni de thérapie efficace hormis la chirurgie. Le changement de la prise en charge de l'Endométriose *via* une méthode de diagnostic moins invasive a présidé à la création d'Endodiag en 2011. La commercialisation du premier test est prévue dès 2015.

Après une première expérience dans l'orthopédie avec Cogema, la création de Bioprofile en 1999 (deux levées de fond, fusion et cession) et plusieurs participations à des start-ups en biotechnologies ou imagerie, Endodiag est l'occasion d'une nouvelle aventure humaine. Les partenaires et les technologies évoluent, mais la prise de décision reste le point d'orgue de toute entreprise innovante. L'ingénieur est un traducteur entre les experts, il tient le rôle d'un chef d'orchestre tout en se livrant à la recherche de fonds, activité commune à toutes les structures innovantes.

Adrien Plecis

X00, CEO Elvesys

Les technologies de diagnostics rapides et transportables vont fortement se développer dans les 10 prochaines années. Pour prendre part à ce marché prometteur, Elvesys se spécialise dans la micro-fluidique. La société s'intéresse aux diagnostics médicaux, mais aussi environnementaux et alimentaires, aux pandémies et aux actes de bio-terrorisme. Elle s'est penchée en priorité sur l'instrumentation de bio-détection et de diagnostic ADN. Créée en 2011, l'entreprise compte 20 salariés. Elle est devenue rentable en 2013.



Les rencontres et la passion du challenge sont naturellement indispensables à la réussite d'un tel projet. La condition temporelle l'est tout autant : L'idée d'Elvesys a germé rapidement. En à peine quelques années de maturation, il a fallu rapidement se positionner sur un marché qui atteint peu à peu la maturité. Dans tous les cas, l'ingénieur en biotechnologies qui aborde l'entrepreneuriat doit savoir être à la fois «au four et au moulin ».



Florence Séjourné

Mines de Paris, CEO Da Volterra

La résistance aux antibiotiques est identifiée par le World Economic Forum comme un risque majeur à l'échelle mondiale. On compte aujourd'hui près de 70% de bactéries résistantes en Chine. *Clostridium difficile*, agent infectieux touchant les patients sous antibiothérapie, est la cause de 14,000 décès aux Etats-Unis. Les

biotechnologies sont l'un des principaux vecteurs d'éradication de ce fléau. Da Volterra en a fait sa spécialité avec DAV132 qui capture les résidus d'antibiotiques avant qu'ils n'altèrent la flore du colon et permettent le déclenchement d'infections à *Clostridium difficile*. Il est actuellement le produit le plus avancé de Da Volterra en phase clinique.

Une passion précoce pour le développement pharmaceutique peut naître dès le stage de dernière année. La liberté d'action quotidienne, l'expérience humaine en équipe, la définition des stratégies d'entreprise et leur exécution efficace sont le propre de l'ingénieur-entrepreneur en biotechnologies. L'ingénieur n'est pas un spécialiste : son esprit d'analyse facilite les arbitrages entre les nombreux experts nécessaires de ce secteur d'activité. Associée à une indispensable ténacité, il a toute sa place dans les structures innovantes.

Thierry Bourbié

X72, CEO Pharmaleads

« Les ingénieurs en thèse ont une opportunité à saisir pour aborder le secteur des biotechnologies et intégrer des structures innovantes. »



L'entrepreneur en biotechnologies peut choisir de développer un chiffre d'affaires à partir de procédés ou de produits éprouvés avant de lancer une gamme de médicaments *ex nihilo*. C'est la voie suivie par Pharmaleads. Ses équipes ont travaillé sur des détecteurs de toxine botulique avant de mettre au point un système de détection de la légionnelle. Pharmaleads a déposé 10 brevets internationaux.

Ses travaux actuels portent sur des antidouleurs spécialisés dans le traitement des douleurs sévères (aigues ou neuropathiques) de façon à remplacer et/ou diminuer l'utilisation de la morphine avec ses effets secondaires invalidants. Les molécules développées inhibent les enzymes responsables de la dégradation rapide de nos morphines internes, les enképhalines. Ces innovantes s'appuient sur le système opioïde endogène qui est présent à tous les niveaux du contrôle de la douleur.

Pour une petite entreprise innovante, la recherche de financements ne cesse jamais. C'est la différence essentielle qui sépare les entreprises innovantes et les grands groupes. Ces derniers proposent souvent des carrières enthousiasmantes, mais leur organisation très compartimentée ne permet pas de suivre de près l'évolution des affaires. Plus fragiles financièrement, les petites structures bénéficient d'une bonne porosité entre les équipes et de prises de décision rapides. Elles imposent au jeune ingénieur de savoir écouter et comprendre les spécialistes pour pouvoir exercer sa polyvalence. Cette ligne de partage est celle qu'il faut considérer pour orienter une carrière dans les biotechnologies.

CONCLUSION



« En 1971, la biophysique faisait son entrée à Polytechnique sous la forme d'une option. Quarante ans plus tard, les biotechnologies rencontrent l'intérêt des élèves pour les sciences de la vie, la recherche et l'entrepreneuriat. De nouveaux laboratoires sont en cours de construction. A l'horizon 2015, un incubateur accompagnera les créations d'entreprise. »

Jacques Biot, Président de l'Ecole Polytechnique

« Les biotechnologies dessinent un secteur d'avenir pour toutes les écoles d'ingénieurs scientifiques. Dans la médecine, l'environnement, la chimie ou l'énergie, la croissance commerciale et technologique du secteur ne demande qu'à s'appuyer sur la valeur ajoutée des X. »

Laurent Billès-Garabédian, Président de l'AX, association des anciens élèves de l'Ecole Polytechnique

