



Intérêt de l'environnement spatial pour des innovations en biotechnologies

Yvan Agnan-Balou

► To cite this version:

Yvan Agnan-Balou. Intérêt de l'environnement spatial pour des innovations en biotechnologies. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03948604

HAL Id: dumas-03948604

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03948604>

Submitted on 20 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

INTERET DE L'ENVIRONNEMENT SPATIAL POUR DES INNOVATIONS EN BIOTECHNOLOGIES

Présentée par

Yvan AGNAN-BALOU

**Soutenue publiquement le Mardi 20 septembre 2022
devant le jury composé de**

M. David GARON	Docteur en pharmacie	Président du jury
M. Fahed DARDARI	Docteur en pharmacie	Examineur
Mme Audrey BERTHIER représentée par Mme Clara MORICEAU	Cadre Ingénieur	Examineur

Thèse dirigée par M. Victor DOS SANTOS PAULINO (DR,HDR)

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES DE CAEN AU 19 AVRIL 2022

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur MALZERT-FREON Aurélie

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel (*)	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie (*)	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick (*)	Chimie médicinale
DAUPHIN François (*)	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric (*)	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David (*)	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale (*)	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François (*)	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design

VOISIN-CHIRET Anne-Sophie (*) Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR (*)	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
BRIERE Joséphine	Biostatistique
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne (*)	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle	Chimie organique
E.PECOULAS Philippe – HDR (*)	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire (*)	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline (*)	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (PH) – HDR (*)	Biologie Clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine (*)	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR (*)	Toxicologie
LEGER Marianne (*)	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique - HDR (*)	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni (*)	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR (*)	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme (*)	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe (*)	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (PH) (*)	Pharmacie clinique
SINCE Marc– HDR (*)	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick (*)

Pharmacie officinale

SEGONZAC Virginie (*)

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie (*)

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur David Garon (DR),

Professeur de Botanique, Mycologie et Biotechnologies à la faculté des sciences pharmaceutiques de Caen.

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur Victor Dos Santos Paulino (DR, HDR),

Professeur associé en management de l'innovation et stratégie à la Toulouse Business School ; Co-directeur de la Chaire SIRIUS ; Département Stratégie, Entrepreneuriat et Innovation

Pour m'avoir aiguillé sur le choix de mon sujet plutôt complexe, notamment grâce à votre connaissance des sciences de gestion. Cela a été d'une grande utilité pour associer à ma thèse un concept donné qui m'a servi de ligne directrice dans ma rédaction. Pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Je garderai un excellent souvenir de votre implication et de votre souci du détail qui m'ont motivé à me surpasser.

A ma responsable d'alternance, Madame Marie-laure Gouzy (DR),

Anciennement à MEDES sous le statut de chef de projet, responsable de prospection et pour avoir accepté de m'encadrer tout au long de cette année d'alternance dans un milieu novateur qui est le spatial dont je n'avais aucune connaissance au départ, merci de m'avoir permis de monter en compétence dans ce domaine et celui des sciences de la vie grâce à ton expertise et tes connaissances.

Equipe MEDES

Je tenais tout particulièrement à remercier Clara Moriceau pour son implication dans l'ensemble de mes travaux et pour son sérieux et son professionnalisme. Tu es une

collègue formidable et une amie sur qui je peux compter. Cette année au sein de la *Dream Team* m'a énormément fait progresser dans mes compétences, c'est pourquoi je vous remercie Clara et Marie-Laure pour votre écoute, votre sérieux et votre humour. *Dans la joie et la bonne humeur !* Un grand merci à Madame Audrey Berthier directrice de MEDES qui m'a ouvert les portes de son entreprise, qui a su me faire confiance et m'intégrer au mieux dans son équipe. Merci du soutien sur l'ensemble de mes projets et la confiance que tu m'as accordée.

Je vous remercie donc Clara, Marie-Laure, Audrey ainsi que Pascale, Chloé et Lucie d'avoir contribué à ma thèse que ce soit par le biais d'interview, ou bien la mise à disposition de documents bibliographiques, ou bien pour vos nombreuses relectures, pour vos conseils, veuillez trouver ici mes sincères remerciements. Merci de m'avoir tant aidé à tenir les délais serrés qui m'étaient impartis.

Aux autres membres de MEDES:

Pour cette superbe année à MEDES, et qui plus est à Toulouse. Vous avez tous été accueillant et chaleureux avec moi. Un grand merci !

Famille

Pour m'avoir soutenu tout au long de mon parcours scolaire, de m'avoir donné la possibilité d'étudier dans les meilleures conditions possibles et cette thèse est le fruit de cette relation de confiance qui nous unit, vous m'avez toujours soutenu moralement au cours de ces années d'études, merci pour tout l'amour que vous m'avez porté.

Une petite mention spéciale pour :

Ma maman : Tu as toujours répondu présente pour m'aider dans les tâches du quotidien afin d'alléger ma charge de travail et ma charge mentale. Un grand merci pour tous tes encouragements qui m'ont bien aidé.

Mon papa : Merci pour ton soutien et tes conseils avisés qui me permettent de faire aux situations difficiles du quotidien.

Darlenne et Nells: Merci à vous deux, petite sœur et petit frère de me supporter au quotidien et de m'encourager et me soutenir dans tous ce que j'entreprends.

A mes amis :

Pour mes amis de longue date, camarades de promo (fac de pharmacie et école de commerce) et du milieu sportif, nous avons partagé des moments inoubliables et j'espère que nous en passerons d'autres. Je tenais à vous dire que mon cursus n'aurait pas été le même sans votre soutien, vos idées et votre bonne humeur. Je garderais à bon souvenir de tous les bons moments passés en votre compagnie (sorties, voyages, fêtes...).

A toutes les personnes citées, si j'en suis arrivé là aujourd'hui c'est aussi un peu grâce à vous tous alors merci pour votre soutien !

SOMMAIRE

LISTES DES ABREVIATIONS.....	12
LISTE DES FIGURES	13
LISTES DES TABLEAUX	14
INTRODUCTION	15
1. TRAJECTOIRE DE L’INNOVATION EN BIOTECHNOLOGIE	23
1.1. CONCEPT DE TRAJECTOIRE TECHNOLOGIQUE	25
1.1.1. Concept moderne d’innovation.....	25
1.1.2. Trajectoire technologique et l’accumulation d'expérience ⁵	28
1.1.3. Trajectoire et paradigmes technologiques.....	30
1.1.3.1. <i>Paradigmes technico-économiques</i> ⁹	30
1.1.3.2. <i>Changement de paradigme, une double opportunité</i> <i>technologique</i> ¹⁰	31
1.2. TRAJECTOIRE TECHNOLOGIQUE DES BIOTECHNOLOGIES	33
1.2.1. Généralités sur les biotechs.....	33
1.2.2. Du XXe siècle à aujourd’hui : Deux trajectoires technologiques des biotechs.....	37
1.2.2.1. <i>Contexte</i>	37
1.2.2.2. <i>Première trajectoire technologique des Biotechnologies</i>	38
1.2.2.3. <i>Seconde trajectoire technologique des Biotechnologies</i>	39
2. IMPACT DES BIOTECHNOLOGIES SUR LA R&D PHARMACEUTIQUE	43
2.1. L’INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, UN SECTEUR PROFITABLE GRACE AUX BIOTECHNOLOGIES	44
2.1.1. R&D pharmaceutique : principes généraux	44
2.1.2. Dépenses de recherche et développement (R&D) dans l'industrie pharmaceutique	46
2.1.2.1. <i>Contexte</i>	46
2.1.2.2. <i>Dépenses en R&D des Big Pharma</i>	47

2.1.2.3. <i>Evolution et tendance des dépenses en R&D</i>	49
2.2. LES BIOTECHNOLOGIES : UN ATOUT ESSENTIEL POUR L'INNOVATION THERAPEUTIQUE	51
2.2.1. Les biotechnologies d'aujourd'hui – une révolution qui façonne désormais le processus de R&D.....	51
2.2.2. Les défis de demain : De nouvelles perspectives thérapeutiques	54
2.2.2.1. <i>Genopole : acteur majeur des biothérapies innovantes</i>	54
2.2.2.1.1. Thérapie génique et cellulaire	56
2.2.2.1.2. Les enjeux des biothérapies : 3e révolution thérapeutique.....	57
2.2.2.2. <i>Tendances et besoins de la recherche en biotechnologie</i>	61
2.2.2.2.1. Industrialisation des bioprocédés	61
2.2.2.2.2. Structuration de la filière des médicaments dits de « thérapies innovantes » (=MTI) en France :.....	62
3. L'ENVIRONNEMENT SPATIAL : FACTEUR POUVANT IMPACTER LA TRAJECTOIRE TECHNOLOGIQUE DES BIOTECHNOLOGIES	67
3.1. ENVIRONNEMENT SPATIAL ET SES SPECIFICITES	68
3.1.1. Traditional Space versus New Space.....	68
3.1.1.1. <i>Traditional Space</i>	68
3.1.1.2. <i>New space : la dimension disruptive</i>	69
3.1.2. Environnement spatial et infrastructures	73
3.1.2.1. <i>Bénéfices de la micropesanteur</i>	73
3.1.2.2. <i>La station spatiale internationale comme plateforme de recherche en micropesanteur</i>	74
3.1.2.3. <i>Plates-formes émergentes de microgravité</i>	76
3.2. LES APPORTS POSSIBLES DU SPATIAL POUR LES BIOTECHNOLOGIES	78
3.2.1. Les principaux domaines de recherche pour les biotechs en micropesanteur	78
3.2.2. R&D en micropesanteur : pour les biotechs & industries pharmaceutiques.....	81
3.2.2.1. <i>Opportunités pour les Biotechs & Pharmas</i>	81
3.2.2.2. <i>Les grands défis</i>	83
3.2.2.3. <i>Impact sur la trajectoire technologique des biotechnologies</i>	84

3.3. CAS D'APPLICATION	85
3.3.1. Intégration du spatial dans une approche de R&D industrielle	85
3.3.1.1. <i>Projet Business in Space Growth Network</i>	85
3.3.1.2. <i>Modèle d'engagement du projet</i>	87
3.3.2. Un succès d'utilisation du spatial par Merck®	88
3.3.2.1. <i>Identification des processus de cristallisation pour les anticorps monoclonaux</i>	90
3.3.2.2. <i>Produire des suspensions cristallines uniformes dans l'espace et sur Terre</i>	91
4. CONCLUSION	95
5. BIBLIOGRAPHIE.....	101
5.1. BIBLIOGRAPHIE GENERALE	103
6. ANNEXES	109
ANNEXE 1 : ENTRETIENS QUALITATIFS	110
ANNEXE 2 : SYNTHESE DES DIFFERENTS ENJEUX DES THERAPIES GENIQUE ET CELLULAIRE.....	123
ANNEXE 3 : PROTOCOLE GENERAL DE RECHERCHE SUR LES ORGANOÏDES	126
ANNEXE 4 : DESCRIPTION DES SERVICES PROVIDERS EUROPEEN	129
ANNEXE 5 : MATRICE ATOUTS-ATTRAITES	135

LISTES DES ABREVIATIONS

ADME	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide Ribonucléique
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BSGN	Business in Space Growth Network
CADMOS	Centre d'aide au développement des activités en micropesanteur et des opérations spatiales
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organization
CNES	Centre National d'Etudes Spatiales
CRO	Société de recherche contractuelle
ESA	Agence Spatiale Européenne
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastro intestinal
GMP	Good Manufacturing Practice
HAS	Haute Autorité de Santé
ISS	International Space Station
LEO	Low Earth Orbit : Orbite Basse située généralement entre 350 et 2000 kilomètres d'altitude
MAB	Anticorps monoclonaux
MEDES	Institut de Médecine et de Physiologie Spatiales
MTI	Médicaments de thérapies innovantes
NASA	Sigle anglais de l'Agence spatiale américaine.
NME	Nouvelle entité moléculaire
OCDE	L'objectif de ce manuel est d'élaborer des lignes directrices pour les chercheurs travaillant dans le domaine de l'innovation.
R&D	Recherche et développement.
SARS-CoV2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Évolution d'une technologie: une trajectoire technologique.....	29
Figure 2: La transition, le meilleur moyen de faire un bond en avant.....	31
Figure 3: Schéma récapitulatif des deux trajectoires technologiques des biotechnologies	41
Figure 4:Aperçu général du processus de développement des médicaments ¹¹	44
Figure 5: Biomolécule en développement en Europe par phase de développement ¹¹	46
Figure 6: Croissance et financement des entreprises de biotechnologie	48
Figure 7: Investissements mondiaux dans les entreprises de médecine régénérative ²¹	49
Figure 8: Evolution des dépenses annuelles de R&D des laboratoires pharmaceutiques en Milliards de dollars entre 1984 et 2019 ²³	50
Figure 9: Approbation de nouveaux médicaments entre 1984 et 2019 ²³	50
Figure 10: Genopole d'Evry	55
Figure 11:Médicament Zolgensma ® en voie intraveineuse	55
Figure 12:Taille du marché et croissance prévue des produits biopharmaceutiques (2020 - 2026) ²⁹	58
Figure 13: Nombre de biomolécules en développement en Europe ¹¹	58
Figure 14:Les 10 principaux types de biomolécules en développement en Europe (nombre de molécules) ²⁹	59
Figure 15: Chaîne de valeur de la bioproduction et ses différents acteurs ¹¹	62
Figure 16: Médicaments de thérapie innovante (MTI) - Une place de leader européen à prendre pour la France ³⁰	63
Figure 17: Enjeux de la stratégie d'accélération des MTI.....	64
Figure 18:Chaîne de valeur et principaux acteurs impliqués dans le développement et la fabrication de produits biopharmaceutiques	64
Figure 19: modèle de l'écosystème spatial et les nouvelles tendances qui influencent ses évolutions.	70
Figure 20:Station spatiale internationale, comparaison d'artiste (doc. Nasa)	75
Figure 21:Plateformes de laboratoire de microgravité autonomes télécommandées pour la recherche de médicaments dans l'espace	77
Figure 22:Bioimpression 3D d'un cœur humain en condition de micropesanteur.....	80
Figure 23: Schéma simplifié des trajectoires technologique des biotechnologies.....	84

Figure 24: Schéma simplifié des trajectoires technologiques des biotechnologies intégrant l'environnement spatial	85
Figure 25: L'astronaute de la NASA Thomas Pesquet retire le matériel de l'installation de cristallisation des protéines de l'incubateur de l'ISS pour l'enquête de Merck .	88
Figure 26: Nom générique : pembrolizumab ; Nom de marque : Keytruda®	89
Figure 27: Imagerie UV d'un échantillon de contrôle au sol (à gauche) et d'un échantillon de vol spatial (à droite) de l'enquête de Merck, montrant clairement la taille et la distribution beaucoup plus uniformes des cristaux cultivés en micropesanteur.	90
Figure 28: Paul Reichert prépare le matériel de l'installation de cristallisation des protéines avant le lancement sur SpaceX CRS-10.....	92
Figure 29: Schéma des différentes étapes de recherche sur les organoïdes	126

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1: Les différents types d'innovation selon le manuel d'Oslo.....	26
Tableau 2: Récapitulatif des différentes couleurs de biotechnologies selon la Communauté Européenne	34
Tableau 3: Entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques proposant des produits biotechnologiques commercialisés, par nombre de produits, 1980-2014	36
Tableau 4: Tableau récapitulatif des chiffres d'affaires et parts de la R&D pharmaceutiques des Big pharma.....	48

INTRODUCTION

Problématique : Comment l'environnement spatial s'inscrit-il dans la trajectoire technologique actuelle des biotechnologies ?

Les médicaments ont évolué au cours de l'histoire en réponse aux besoins changeants de l'humanité. Les herbes, les plantes et d'autres ressources naturelles brutes ont été parmi les premiers agents de guérison utilisés par les premiers humains, qui d'autant plus vivaient proches les uns des autres ainsi que leurs fournitures médicales. Au fur et à mesure que les civilisations ont évolué et se sont dispersées dans de nouvelles régions, il a fallu s'adapter et innover. C'est en ce sens que les techniques se sont développées suivant une trajectoire d'innovation en constante progression. C'est pourquoi aujourd'hui, de par ses différentes spécificités, l'industrie pharmaceutique reste un cadre privilégié pour les études d'innovation. Le rythme rapide des progrès technologiques dans les sciences de la vie donnent une image claire de la manière dont les entreprises font face et s'adaptent au changement. Leader des investissements en recherche et développement (R&D)¹, l'industrie pharmaceutique offre également des opportunités pour étudier la dynamique entre innovation et performance. Dans le même temps, la complexité du développement de médicaments signifie que les entreprises ne disposent pas en interne de toutes les capacités nécessaires pour mettre un médicament sur le marché par elles-mêmes². C'est ainsi qu'interviennent les biotechnologies, notion qui sera développée plus tard dans la thèse, ce domaine d'activité constitue un environnement dynamique permettant aux spécialistes de l'innovation de mieux répondre aux enjeux de santé actuel. Depuis 50 ans, l'industrie biopharmaceutique a connu une croissance phénoménale. Dans les années 1970 et au début des années 1980, l'industrie se composait d'une poignée de sociétés de biotechnologie américaines de premier plan. En 2000, il comprenait plus de 4 600 sociétés de biotechnologie dans le monde, dont plus de 600 étaient publiques. Le secteur des biotechnologies est un domaine d'avenir en plein essor, notamment en France, aux États-Unis et au Japon, où les procédés et produits issus des biotechnologies apparaissent dans les secteurs phares de l'industrie: pharmacie, beauté, agroalimentaire, environnement, chimie verte, etc. La biotechnologie combine donc des techniques issues des sciences du vivant (biologie), de diverses autres disciplines (chimie, physique, informatique, etc.) et des sciences de l'ingénieur.

Ainsi, malgré la variété des cibles thérapeutiques et des types de médicaments, pour assurer la sécurité et l'efficacité des traitements, l'ensemble de

l'industrie de santé se veut de suivre la même trajectoire de développement³. C'est pourquoi dans cette thèse, on s'intéresse à la façon dont les entreprises contribuent à la trajectoire mondiale de la biotechnologie moderne. Un avantage lors de l'application de ce concept au niveau national, c'est qu'il nous permet d'inclure toutes sortes d'entreprises et politiques de biotechnologie modernes française, et ainsi de mettre en avant le rayonnement de la France au niveau Européen et mondial dans ce secteur. Ainsi, la biotechnologie moderne peut être perçue comme une forme de trajectoire technologique. Il s'agit d'une « haute technologie » dans le sens où elle se caractérise par « la recherche et les dépenses de développement (R&D), l'utilisation de personnel scientifique et technique, l'emploi total et la sophistication des produits » (Riche, Hecker et Burgan, 1983, p. 50). Une participation à part entière à la trajectoire mondiale de la biotechnologie nécessite des investissements importants et des changements dans l'économie d'un pays et dans ses connaissances pratiques liées à la recherche, au développement et à l'éducation. Toutefois, la faible productivité et le retour sur investissement de la R&D sont des problèmes centraux pour les praticiens depuis de nombreuses années. Dans le même temps, le coût de mise sur le marché de nouveaux médicaments n'a cessé d'augmenter, avec une estimation récente de 2,6 milliards de dollars⁴. Enfin, l'industrie est soumise à une surveillance accrue de la part des régulateurs et du public quant à la valeur des différents traitements.

Compte tenu de la trajectoire d'innovation technologique fulgurante des biotechnologies, il est donc intéressant d'étudier les nouvelles opportunités que peut offrir l'écosystème spatial pour répondre aux enjeux de santé actuels. Tout comme la plate-forme de communication fournie par Internet a finalement changé la façon dont les humains se connectent et interagissent aujourd'hui, la plate-forme spatiale a vraisemblablement un potentiel similaire. Maintenant que des solutions innovantes peuvent être créées dans des laboratoires en orbite dans l'espace, l'absence de pesanteur peut conduire à la découverte de nouvelles connaissances et au développement de nouvelles applications. En ce qui concerne la micropesanteur, il convient de noter qu'elle provoque des changements dans les systèmes de l'organisme, entraînant un dysfonctionnement cardiovasculaire, une atrophie des muscles squelettiques, une perte osseuse et un dysfonctionnement immunitaire, entre

autres. Ces effets imitent le développement de problèmes de santé associés au vieillissement et aux maladies humaines chroniques. En fait, dans un environnement en micropesanteur, les effets qui peuvent mettre des années à se manifester sur Terre, se produisent en quelques semaines¹. Ces effets délétères pour le corps humain sont appelés « déconditionnements » qui peuvent être ralentis par des "contre-mesures" afin d'assurer la sécurité et la santé des astronautes pendant les vols spatiaux de longue durée. Ils fournissent également des informations sur le vieillissement et la progression de maladies donnant la possibilité d'élaborer de nouveaux traitements. C'est pourquoi, des chercheurs ont élaboré, au sein de l'ISS (=International Space Station) des modèles accélérés de vieillissement et de maladie dans la perspective de développer des thérapies pour les patients basés sur Terre². Lancée le 20 novembre 1998, la Station spatiale internationale représente l'un des plus grands programmes de coopération scientifique et technologique de l'histoire, utilisant les ressources de 13 pays. Son but est de placer un laboratoire unique de haute performance en orbite, où de précieuses recherches scientifiques peuvent être menées en micropesanteur. En plus de fournir des installations permettant à six scientifiques astronautes internationaux de vivre et de travailler dans l'espace, cette plateforme fournit également des installations de recherche en laboratoire pour mener des recherches fondamentales dans les sciences de la vie, les sciences biomédicales et la science des matériaux, ainsi que le développement spatial et d'ingénierie qui ne peuvent être accomplis sur Terre.

Les activités de recherche et développement menées sur la Station spatiale internationale se répartissent généralement en deux catégories : celles qui profitent à l'exploration spatiale et celles qui profitent à la vie sur Terre, bien que ces deux domaines d'application se recouvrent.

Aujourd'hui, l'Espace n'est plus seulement un vaste espace pour promouvoir ses symboles, sa richesse ou sa puissance militaire. Gagner de l'argent est devenu un enjeu majeur, et cela signifie des politiques visant à réduire le coût pour accéder à l'espace dans le but de rester compétitif. Cette réduction des coûts a permis à

¹ Vernikos, J., et al., 2010, Patel S., 2020, Smith J. K., 2020, Shelhamer, M., et al. 2020.

² Low, L. A. et al. 2019.

d'avantage d'acteurs d'entreprendre le développement commercial de l'espace, de gagner des parts de marché tout en générant une plus grande demande. La prochaine étape est la montée en puissance des sociétés commerciales entièrement financées par des fonds privés. La structure du marché est donc appelée à évoluer encore, allant en grossissant si l'écosystème s'avère viable, et devenir autonome par rapport aux Etats au fur et à mesure de cette croissance.

En ce sens, les barrières pour accéder à des plateformes spatiales uniques sont réduites et s'inscrivent dans un nouveau mouvement nommé « New Space ». Par définition ce mouvement né aux États-Unis désigne la privatisation de l'accès à l'espace, jusqu'alors régi par des financements publics, par de nouveaux acteurs privés, notamment des start-ups, dont l'objectif est de rendre accessible et à moindre coût l'industrie du secteur spatial. Par conséquent, le New Space peut être considéré comme une plate-forme innovante pour un large panel d'utilisateurs et d'utilisations, offrant un éventail de possibilités tel que la conception de thérapies plus efficaces mieux adaptées aux conditions de vie sur Terre. Comme Internet il y a 25 ans ou le séquençage du génome humain il y a 30 ans, les plateformes spatiales sont des outils pour accompagner l'innovation, et les entrepreneurs en sont le moteur. Les États du monde entier encouragent déjà l'accès à l'espace par l'éducation, la sensibilisation, le financement et la révision des politiques gouvernementales. De plus, l'exploration spatiale a permis de générer d'innombrables brevets et a inspiré le développement de catégories entières de nouveaux produits. Depuis maintenant quelques années, le Centre pour l'avancement des sciences dans l'espace (CASIS) a soutenu l'envoi au laboratoire national américain dans la Station spatiale internationale (ISS) de pas moins de 500 charges utiles³ dont 70 % étaient issues du secteur privé, incluant des projets de sociétés du classement Fortune 500, de start-up innovantes et de grandes organisations.

Qu'elle soit, technologique, commerciale ou managériale, l'innovation est donc le moteur d'une entreprise du spatial. Bien sûr, il faut avoir la vision pour sentir la tendance, mais il faut aussi avoir la capacité de mettre en place ce type

³ La charge utile désigne dans l'industrie spatiale la partie d'un engin spatial qui est destinée à remplir les objectifs de la mission.

d'innovation. Chaque jour, les agences spatiales du monde entier fournissent un nombre croissant de clients avec des expériences novatrices dans l'espace.

Les questions suivantes, parmi d'autres, sont utiles pour définir notre compréhension actuelle de ce sujet de thèse. Les sujets interdisciplinaires qui y sont présentés convergent vers le grand défi à multiples facettes que représente l'usage de l'environnement spatial pour innover en biotechnologie

- Qu'est ce qu'une trajectoire technologie ?
- Qu'est ce que la trajectoire technologique d'innovation des biotechnologies ?
- Comment les biotechnologies peuvent-elles être appliquées pour fournir des produits pharmaceutiques innovants et améliorer la R&D pharmaceutique?
- De quelle manière les technologies thérapeutiques existantes et leurs effets sont-ils modifiés par l'environnement spatial ?
- Comment tirer parti de la micropesanteur pour développer des produits innovants en R&D pharmaceutique ?

Les principaux concepts théoriques pertinents pour cette thèse sont, premièrement, la notion de trajectoires technologiques. Cette première partie décrit comment l'accumulation de connaissances sur laquelle repose l'innovation limite et structure le développement technologique. Par exemple, lors de la naissance d'une nouvelle industrie, l'innovation explore différentes définitions possibles de nouveaux produits. Mais, une fois qu'une masse suffisante d'innovations se focalisent selon une trajectoire particulière, cela oriente les recherches de toutes les firmes dans l'industrie, comme un paradigme. Cette notion comprend un éventail plus ou moins large technico-économique qui est exploré jusqu'à ce que le paradigme actuel soit épuisé et qu'un nouveau paradigme émerge. Ce processus dynamique évolue en fait avec l'évolution de l'industrie elle-même et de son cycle de vie. Cette dynamique joue donc un rôle important dans la trajectoire technologique d'innovation des biotechnologies, mais elle peut toutefois prendre des formes très différentes selon les secteurs et selon les technologies qu'ils développent. Finalement dans cette partie, le concept de trajectoire technologique a été synthétisé grâce à une typologie aussi simple et pertinente que possible.

D'autre part, l'analyse de l'impact des biotechnologies sur la R&D pharmaceutique a démontré comment la biotechnologie aide l'industrie pharmaceutique à développer de nouveaux produits, de nouveaux procédés, méthodes et services et d'améliorer ceux qui existent déjà. Cette seconde partie de la thèse, est une revue exhaustive de l'utilisation de la biotechnologie dans le développement de nouveaux produits pharmaceutiques. Il couvre également l'impact de la biotechnologie dans la recherche et l'invention liées à différents aspects de la médecine. Dans cette partie, nous discutons également de diverses classes de produits basés sur la biotechnologie tels que la thérapie génique, les anticorps monoclonaux, les vaccins, les produits biopharmaceutiques, la thérapie par cellules souches, ainsi que leurs applications thérapeutiques afin de faire le lien avec la dernière partie de la thèse, les atouts de la recherche en micropesanteur pour des innovations en biotechnologie. Cette troisième et dernière partie reprend les principaux domaines d'actions des biotechnologies auxquels nous avons intégré le facteur d'environnement spatial. Le but a été de mettre en évidence ce qu'est l'environnement spatial, pourquoi la micropesanteur présente un intérêt pour le secteur des biotechs, ainsi que le lien avec le concept de trajectoire technologique. Cette dernière partie s'est conclue, sur un cas d'application concret démontrant comment l'environnement spatial peut s'inscrire dans la trajectoire technologique des biotechnologies.

Finalement, invoquant la deuxième loi de Sir Arthur C. Clarke : "La seule façon de découvrir les limites du possible est de s'aventurer un peu au-delà dans l'impossible."

1. TRAJECTOIRE DE L'INNOVATION EN BIOTECHNOLOGIE

Les révolutions technologiques comme celles qu'ont subies les biotechnologies signifient un changement caractéristique dans la trajectoire du progrès technologique. Elles fournissent les moyens de moderniser la plupart des activités sans renoncer à une grande partie des connaissances de gestion précédemment accumulées et une partie de l'équipement antérieur, de même que le savoir-faire spécialisé connexe. En fonction d'une trajectoire technologique spécifique, les nouvelles technologies révolutionnaires ouvrent des opportunités sans précédent.

1.1. CONCEPT DE TRAJECTOIRE TECHNOLOGIQUE

1.1.1. Concept moderne d'innovation

Joseph Schumpeter, l'initiateur du concept moderne d'innovation, pensait que le développement économique était motivé par l'innovation, à travers un processus dynamique de remplacement de l'ancienne technologie par la nouvelle. Il l'a appelée "destruction créatrice" (Schumpeter, 1942). Outre des réflexions macroéconomiques sur le rôle de l'innovation, il définit cinq types d'innovation :

- L'innovation de produit.
- L'innovation de procédé.
- L'innovation de mode de production.
- L'innovation de débouché (nouveau marché).
- L'innovation de matières premières (utilisation de nouvelles matières premières)

En science de gestion, la définition la plus communément admise de la normalisation de l'innovation provient du Manuel d'Oslo (2018) publié par l'OCDE.

« Une innovation est la mise en œuvre d'un produit (bien ou service) ou d'un procédé nouveau ou sensiblement amélioré, d'une nouvelle méthode de commercialisation ou d'une nouvelle méthode organisationnelle dans les pratiques de l'entreprise, l'organisation du lieu de travail ou les relations extérieures. »

Source: Manuel d'Oslo (OCDE p.9)

Cette définition met en évidence plusieurs éléments clés. Premièrement, il emploie des idées nouvelles ou améliorant des situations existantes. En fait, l'innovation est une « implémentation ». Ce dernier se produit lorsqu'une innovation arrive sur le marché.

Type d'innovation	Définition du manuel d'Oslo
Innovation de produit	Une innovation de produit correspond à l'introduction d'un bien ou d'un service nouveau ou sensiblement amélioré sur

	le plan de ses caractéristiques ou de l'usage auquel il est destiné.
Innovation de procédé	Une innovation de procédé est la mise en œuvre d'une méthode de production ou de distribution nouvelle ou sensiblement améliorée
Innovation de commercialisation (marketing)	Une innovation de commercialisation est la mise en œuvre d'une nouvelle méthode de commercialisation impliquant des changements significatifs de la conception ou du conditionnement, du placement, de la promotion ou de la tarification d'un produit.
Innovation organisationnelle	Une innovation d'organisation est la mise en œuvre d'une nouvelle méthode organisationnelle dans les pratiques, l'organisation du lieu de travail ou les relations extérieures de la firme.

Tableau 1: Les différents types d'innovation selon le manuel d'Oslo

Historiquement, l'innovation a été pensée comme technologique. Dans ce concept, la science joue un rôle fondamental car elle est pourvoyeuse de nouvelles connaissances et technologies. En particulier, la productivité des activités de production peut être augmentée en développant de nouveaux procédés de fabrication. Le sens étroit de l'innovation se réfère spécifiquement aux deux premiers types d'innovation rencontrés dans le Manuel d'Oslo : l'innovation de produit et l'innovation de procédé. L'innovation de produit s'appuiera sur des connaissances nouvelles ou existantes pour fournir un bien ou un service, très différent de l'offre actuelle. Il pourrait s'agir de produits entièrement nouveaux, comme de nouveaux vaccins contre le CoVid-19. Les concepts d'améliorations majeures proviendront de nouvelles fonctionnalités ou d'améliorations des performances du produit (rapidité,

facilité d'utilisation, etc.). Les innovations de procédé permettront de réduire les coûts de production ou d'améliorer la qualité des produits. On pense par exemple à la mécanisation de certaines tâches ou à l'informatisation des processus. D'une manière générale, le concept d'innovation comprend également le mode de commercialisation et d'organisation. Ainsi, il contient des changements dans l'organisation des processus de production et d'échange. Les innovations marketing auront le potentiel de mieux satisfaire les consommateurs et d'ouvrir de nouveaux marchés aux entreprises. Cela comprend les innovations dans la conception des produits (telles que les changements d'apparence ou de goût des produits), le placement de produits (nouveaux canaux de vente), la promotion des produits (image de marque, utilisation par les célébrités) et le prix (nouvelles stratégies de tarification). L'innovation organisationnelle fait référence à de nouveaux changements organisationnels qui améliorent la performance organisationnelle. Il peut s'agir de pratiques d'entreprise (nouveaux modes d'organisation comme le fordisme ou le taylorisme), d'organisation du travail (par exemple, moins de bureaux dédiés pour faciliter l'horizontalisation) ou encore de relations externes (collaboration méthodologique).

Ainsi, le Manuel d'Oslo synthétise les différents travaux d'auteurs aux caractéristiques innovantes. Non seulement Schumpeter a défini les types d'innovations, mais il a également lié ces dernières selon qu'elles étaient radicales ou incrémentales. La définition du Manuel d'Oslo indique clairement qu'une innovation représente une nouveauté ou une amélioration significative par rapport à une innovation existante. Il fait la distinction entre l'innovation radicale (à grande échelle) (souvent sans précédent) et l'innovation incrémentale (y compris l'amélioration de solutions existantes). L'innovation radicale est importante dans l'œuvre de Schumpeter car elle produit des changements significatifs dans la société et est donc à l'origine du processus de destruction créatrice.

Cela peut conduire au chaos dans l'environnement économique. L'innovation radicale correspond à l'émergence d'une nouvelle catégorie de produits et permet à l'entreprise qui a initié le produit d'acquérir un avantage fort (souvent temporaire) sur ses concurrents. L'avènement de la machine à vapeur, du moteur à combustion interne ou d'Internet sont autant d'exemples d'innovation radicale. D'autre part, nous constatons que l'innovation incrémentale consiste à améliorer la situation existante.

Elle nécessite moins d'investissement et est généralement beaucoup plus simple qu'une innovation radicale (augmentation de la puissance du moteur). Enfin, un nouveau type d'innovation prend de l'ampleur : l'innovation environnementale. L'innovation environnementale peut être définie comme des processus, des équipements, des technologies ou des systèmes de gestion nouveaux ou améliorés qui réduisent l'impact environnemental⁴. Elle se définit par deux dimensions:

-Elle est adossée à une innovation standard (un produit, un procédé, une manière de s'organiser...). L'innovation environnementale est avant tout une innovation classique.

-Elle produit un effet positif sur l'environnement, c'est-à-dire qu'elle cessera d'être une innovation environnementale dès lors qu'elle ne produira plus de gains environnementaux.

1.1.2. Trajectoire technologique et l'accumulation d'expérience⁵

Les trajectoires technologiques sont définies comme « les chemins par lesquels des innovations dans un domaine donné se produisent » ⁵. L'initiateur de ce concept lie les trajectoires au concept correspondant de paradigme, car les trajectoires constituent « le sens d'avancement au sein d'un paradigme » (Dosi, 1982, p. 148). Cette notion de trajectoire technologique fait référence : au chemin évolutif dans lequel un domaine technologique donné a émergé et s'est développé après, l'émergence initiale d'une technologie dans un domaine donné. Des exemples concrets sont représentés par les trajectoires technologiques des avions, hélicoptères, automobiles, ect. ⁶ . De même, Dosi (1982) illustre également le concept correspondant de paradigme technologique en tant que "cluster de technologies ", avec par exemple les technologies nucléaires, technologies des semi-conducteurs, technologies de la chimie organique, etc. (Dosi, 1982, p. 152).

Le terme technologie est utilisé dans le sens général de la technologie et des sciences de l'art (comme le fait allusion son étymologie : tekhnē, art et lagos,

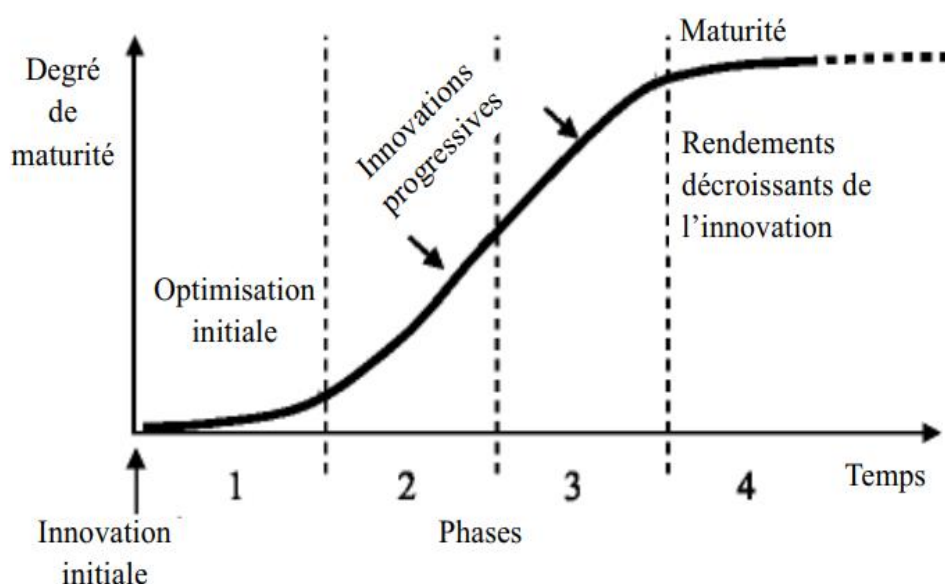
⁴ Horbach, 2008, Galliano et Nader, 2013

⁵ Innovation Policy Platform, 2013

⁶ Dosi et Nelson, 2018

science) ainsi mécanique, électronique, robotique, chimie et biotechnologies sont considérées comme des technologies. De même, la technologie est constituée d'un ensemble de connaissances et de compétences faisant intervenir : systèmes éducatifs, universités, pays, organismes professionnels, etc. Le tout formant un nombre d'institutions et de réseaux d'acteurs accumulant connaissances et savoir-faire. Chacun a sa propre dynamique de fonctionnement et son « évolution », selon les acteurs, institutions, corpus, bibliothèques dont ils se composent.

La plupart des technologies ont tendance à suivre la même trajectoire en termes de vitesse et de direction du changement et de l'amélioration, de l'innovation initiale à la maturité. (Figure 1).



Source: à partir de Nelson et Winter (1977), Dosi (1982), Freeman et Pérez (1988), Wolf (1912), Abernathy et Utterbak (1975) et autres auteurs.

Figure 1: Évolution d'une technologie: une trajectoire technologique

Après qu'une innovation ait fait apparaître un nouveau produit, il y a une période initiale d'innovation intense et d'optimisation (phase 1), jusqu'à ce que le produit soit accepté dans le segment correspondant du marché. L'interaction avec le marché détermine rapidement le sens des améliorations, qui définissent souvent une

conception dominante⁷. À partir de là et parallèlement à la croissance des marchés, on note des innovations graduelles successives pour améliorer la qualité du produit, la productivité du processus et le positionnement des producteurs sur le marché (phase 2 et 3)⁷. Ce processus atteint son summum dans la maturité quand le rendement des nouveaux investissements dans les innovations diminue. Selon l'importance du produit, l'ensemble du processus peut durer quelques années ou plusieurs décennies. Dans ce dernier cas, les «améliorations» adoptent souvent la forme de modèles successifs⁷. Après les premières innovations, les entreprises qui développent la technologie acquièrent des avantages, non seulement par des brevets mais également –ce qui est probablement plus important– grâce à l'expérience acquise avec le produit, le processus et les marchés.

1.1.3. Trajectoire et paradigmes technologiques

1.1.3.1. *Paradigmes technico-économiques*⁹

Les industries matures existantes ne stagnent pas mais coexistent passivement avec les industries émergentes⁹. Chaque révolution technologique apporte des technologies communes et omniprésentes, ainsi que de nouvelles pratiques organisationnelles qui entraînent des augmentations significatives de la productivité potentielle de la plupart des activités existantes. La base de ce processus de modernisation s'inscrit progressivement dans un modèle de pratiques optimales connues sous le nom de "paradigme techno-économique"⁸. Il en résulte un rajeunissement progressif de l'ensemble de la structure de production afin que l'industrie mature actualisée se comporte à nouveau comme une nouvelle industrie en termes de dynamisme, de productivité et de rentabilité. L'industrie s'est modernisée depuis les années 1980, même les industries traditionnelles tel que la confection se redynamise et s'engage sur la voie de l'innovation, avec des marchés segmentés⁹.

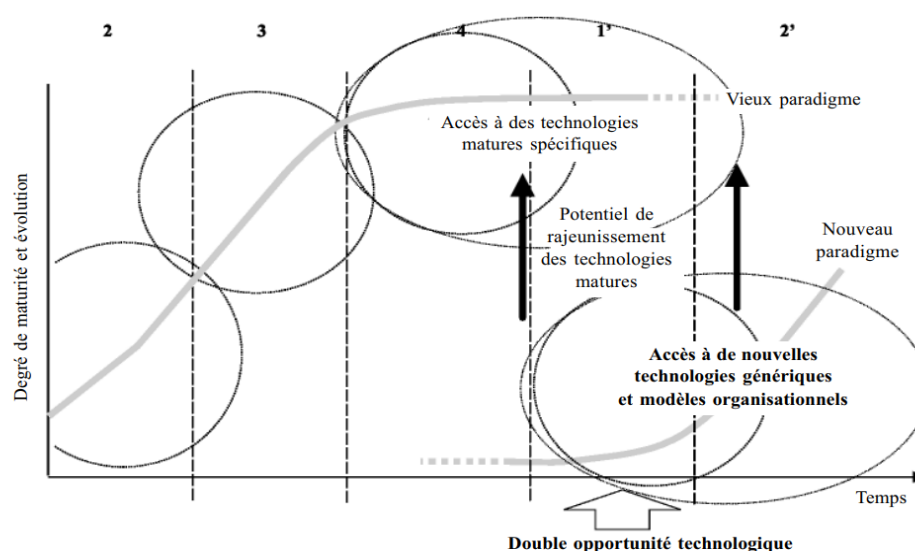
⁷ Arthur, 1989; David, 1985

⁸ Pérez (1983 et 1986). L'expression adopte la notion de paradigme technologique proposée par Dosi (1982) pour décrire les trajectoires des différentes technologies et l'englobe dans un concept plus vaste qui définit une trajectoire commune ou «méta-paradigme».

⁹ Hoffman et Rush, 1988; Mytelka, 1991

1.1.3.2. Changement de paradigme, une double opportunité technologique¹⁰

De l'ordre de deux décennies ou plus, le temps qu'il faut pour passer d'un paradigme à un autre, anciennes et nouvelles technologies coexistent. La plupart des technologies matures du paradigme antérieur ont atteint leurs limites, essayant de survivre en surmontant les contraintes de productivité et de croissance du marché par l'expansion géographique. Cela se produit alors que les nouvelles technologies prospèrent et se développent rapidement, avec des marges bénéficiaires élevées. Durant la transition entre les paradigmes, les meilleures opportunités se présentent. Ainsi, les deux principales fenêtres d'opportunité s'ouvrent simultanément: la première phase, des nouvelles technologies, et la quatrième phase, des technologies matures (Figure 2).



Source: à partir de Nelson et Winter (1977), Dosi (1982), Freeman et Pérez (1988), Wolf (1912), Abernathy et Utterbak (1975) et autres auteurs.

Figure 2: La transition, le meilleur moyen de faire un bond en avant

Bien que les produits matures puissent causer une croissance pendant un certain temps, ils sont en incapacité d'accélérer le processus de rattrapage du développement

¹⁰ Les entreprises du monde en développement ont dû traverser une double transition, puisqu'elles ont également dû renoncer au modèle protectionniste (voir Pérez, 1996).

car leur potentiel d'innovation a été largement épuisé. Cependant, il s'ouvre à eux une belle opportunité de faire un bond en avant lors d'un changement de paradigme. De nouvelles technologies génériques et de nouveaux principes organisationnels peuvent être appliqués pour moderniser et relancer la technologie (voire des techniques traditionnelles), comme cela s'est passé notamment dans le secteur automobile et d'autres industries au Japon, dans la construction navale et la sidérurgie en République de Corée, dans le secteur des instruments chirurgicaux au Pakistan¹¹, la Colombie dans l'exportation de fleurs et le Chili dans l'exportation de saumon frais¹².

Pendant la période de transition, il est également possible d'essayer de s'orienter directement vers de nouveaux domaines, comme l'ont fait de nombreuses entreprises des pays en développement dans la microélectronique et les logiciels. La difficulté est de savoir réussir les phases 2 et 3 (Figure 2). En somme, la Figure 2 montre que l'innovation suit une alternance continue de changements évolutifs et révolutionnaires, décrite à la figure 2 sous forme de courbes en S. Pour faire le parallèle avec la Figure 1, si les limites de la technologie ont été atteintes, il est nécessaire de changer de technologie, c'est-à-dire de modifier le paradigme technologique. Cette phase est connue sous le nom de changement révolutionnaire (*notion que nous reverrons dans 1.2.2*). Il est important de souligner que le terme de "performance" est très relatif aux besoins du marché à un moment donné. Pour cette raison, nous devons garder à l'esprit que ces besoins changent comme ceux de la société. De plus, il est important de noter que la performance du produit non seulement augmente avec le temps, mais peut aussi être stimulée par un investissement plus important dans les activités de R&D et les d'ingénierie.

Beaucoup de technologies prometteuses pourtant au devant de la scène se sont éteintes. C'est pourquoi, rester dans le jeu nécessite un soutien croissant de l'environnement économique, une innovation constante, des investissements à forte intensité de capital et peut-être une grande marge de manœuvre sur les marchés et les alliances. Par exemple, les micropuces en Corée du Sud, les disques durs à Singapour

¹¹ Nadvi, 1999

¹² Ces exemples et plusieurs autres sont décrits dans CEPAL (1990)

et les ordinateurs clonés en Asie sont tous des exemples réussis, mais toujours dans des conditions très spécifiques¹².

1.2. TRAJECTOIRE TECHNOLOGIQUE DES BIOTECHNOLOGIES

1.2.1. Généralités sur les biotechs

Une définition courante de la biotechnologie est la connaissance appliquée de la biologie, elle cherche à dupliquer ou à modifier la fonction d'une cellule vivante afin qu'elle fonctionne de manière plus prévisible et contrôlable. En effet, la biotechnologie regroupe toutes « les applications de la science et de la technologie à des organismes vivants ou à leurs composantes, produits ou modélisations, dans le but de modifier des matériaux, vivants ou non, à des fins de production de connaissances, de biens ou de services. » (OCDE, 2005, p. 9).

Afin de mettre en avant la biotechnologie moderne issue de la seconde moitié du XXe siècle et au-delà, l'OCDE a précisé diverses techniques qui lui sont propres à savoir « ADN/ARN ; protéines et autres molécules; culture et ingénierie cellulaires et tissulaires; procédés biotechnologiques; vecteurs de gènes et d'ARN; bio-informatique; et nanobiotechnologie » (OCDE, 2005, p. 9).

Les biotechnologies, par elles-mêmes, se retrouvent intégrées, généralement à des stades de recherche et développement (R&D), dans des secteurs industriels bien définis comme la pharmacie, les industries agroalimentaires, l'environnement, le développement durable etc. Devant cette diversité, la Communauté Européenne a élaboré la classification suivante des biotechnologies :

Couleurs des biotechnologies	Définitions
biotechnologies jaunes	se rapportent à toutes les applications liées à la protection de l'environnement et au traitement ou à l'élimination de pollution.
biotechnologies vertes	regroupent les technologies utilisant des plantes et leurs cellules pour produire et transformer des produits alimentaires,

	des biomatériaux et de l'énergie.
biotechnologies bleues	développent des produits en liaison avec la biodiversité marine : santé, cosmétique, aquaculture, agro-alimentaire.
biotechnologies blanches	regroupent les applications industrielles, par l'emploi de systèmes biologiques comme alternative aux procédés chimiques classiques. Les premières utilisations sont dans les secteurs des polymères, des carburants, des dissolvants, de la construction, du textile, et de tous les produits à dominante chimique.
biotechnologies rouges	touchent le domaine de la santé, en particulier l'industrie pharmaceutique dont une grande partie de la recherche actuelle repose sur les biotechnologies.

Tableau 2: Récapitulatif des différentes couleurs de biotechnologies selon la Communauté Européenne

Cette thèse étant axée sur la santé, nous allons donc nous intéresser aux « biotechnologies rouges ». Ainsi, les principales catégories de produits issus de ce type de biotechnologies comprennent les protéines macromoléculaires, les peptides, les anticorps monoclonaux, la thérapie cellulaire, tissulaire et génique, les liposomes, les polymères et les vaccins issus de l'ingénierie moléculaire. Depuis plus de trois décennies, l'industrie des biotechnologies a fait des progrès remarquables, tant sur le plan thérapeutique que commercial. Celles-ci comprennent le développement de 20 technologies innovantes menant à de nouveaux produits, l'approbation de plus de 260 nouvelles thérapies humaines couvrant plus de 230 indications, la création de plus de 4600 sociétés de biotechnologie dans le monde⁶ et des ventes mondiales de plus de 175 milliards de dollars en 2013.

Traditionnellement, la plupart des médicaments pour traiter les maladies humaines sont des médicaments dits à petites molécules (chimiques) produits par des sociétés pharmaceutiques bien connues. À partir des années 1980, de petites entreprises de biotechnologie en démarrage ont commencé à rechercher des médicaments à grandes molécules (biologiques) basés sur ou fabriqués à partir de tissus biologiques. Les produits biologiques attirent désormais toute l'attention des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques en matière de recherche et développement (R&D) et de vente de produits. Nous appelons ce segment les produits biopharmaceutiques. En 2013, les ventes mondiales de produits biotechnologiques ont dépassé 175 milliards de dollars américains, ce qui représente environ 19 % des 950 milliards de dollars américains des ventes mondiales totales de produits sur ordonnance⁶, avec sept des dix principaux produits pharmaceutiques et biotechnologiques en termes de ventes. De plus, sur les 124 médicaments sur ordonnance considérés comme des blockbusters (définis comme ayant des ventes annuelles de 1 milliard de dollars ou plus) en 2013, 47 (38 %) étaient des produits biotechnologiques.

Compagnies	Nombre de produit	Produits phares
Sanofi	23	Gardasil, Lantus
Roche	21	Actemra, Avastin, Herceptin, Lucentis, Pegasys, Rituxan, Xolair
Novartis	18	Eyelea, Lucentis, Sandostatine, Xolair
Pfizer	14	Enbrel, Prévna 13
Merck KGaA	12	Erbitux, Rebif
Novo Nordisk	11	Levemir, Norditropine, NovoLin/-Log NovoMix, NovoRapid, NovoSeven, Victoza
Johnson & Johnson	10	Procrit, Rémicade, Simponi, Stelara
Merck	10	Gardasil, Rémicade, Simponi
Amgen	9	Aranesp, Enbrel, Epogen, Neulasta, Neupogen, Prolia, Xgeva
GlaxoSmithKline	7	Pédiaxix/Infarix
Téva	7	Biosimilaires, Copaxone
AbbVie	7	Humira, Lupron, Synagis
Eli Lilly	7	Erbitux, Forteo, Humalog, Humuline
Takeda	6	Enbrel, Lupron
Biogène Idec	6	Avonex, Rituxan, Tysabri
AstraZeneca	5	Synagis
Bristol Myers Squibb	5	Erbitux, Oncia
Dainippon Sumitomo	4	Aucun

Sigma-Tau	4	Aucun
Ipsen	4	Aucun
Baxter	4	Advate
Eisaï	4	Aucun
Organogenèse	4	Aucun
Bayer	3	Betaseron, Eyelea, Kogenate

Tableau 3: Entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques proposant des produits biotechnologiques commercialisés, par nombre de produits, 1980-2014

Le Tableau 3 répertorie les produits biotechnologiques et les produits phares approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour la vente aux États-Unis et développés par 24 entreprises qui vendent au moins trois produits biotechnologiques aux États-Unis.

Presque tous les domaines thérapeutiques sont représentés dans ce tableau à savoir : l'oncologie, la rhumatologie, le diabète, l'hématologie, la neurologie et les maladies infectieuses qui sont les principaux domaines de vente. On dénombre un grand nombre d'indications (plus de 230) qui sont désormais traitées avec des produits biotechnologiques, y compris de nombreuses maladies auparavant incurables ou symptomatiques. L'éventail des technologies utilisées pour fabriquer les produits biotechnologiques est tout aussi impressionnant, comprenant au moins une vingtaine de technologies innovantes telles que les protéines d'ADN recombinant par exemple. L'étendue de la biotechnologie est renforcée par le fait que plusieurs centaines d'entreprise de biotechnologie ont été acquises par de grandes sociétés pharmaceutiques au cours de la dernière décennie.

De plus, l'évolution de la biotechnologie a vu la conversion de certaines sociétés pharmaceutiques bien établies en entreprises dont l'objectif prédominant est la biotechnologie. Par exemple, Novo Nordisk, Roche et Merck KGaA consacre désormais la majeure partie de leur activité sur la biotechnologie. De ce fait, la R&D de presque toutes les entreprises pharmaceutiques comprend désormais des engagements appréciables en biotechnologie.

1.2.2. Du XXe siècle à aujourd'hui : Deux trajectoires technologiques des biotechs

1.2.2.1. Contexte

Tout d'abord, comme vu précédemment, les technologies radicales sont à l'origine des révolutions technologiques, c'est-à-dire, un « processus de destruction créatrice »¹³ qui crée de nouveaux secteurs et impacte profondément les industries existantes, en détruisant certaines et en rajeunissant d'autres. La succession au cours du temps des révolutions technologiques, à son tour, est à l'origine de la croissance à long terme de l'économie, et de ses fluctuations, aussi appelées vagues de développement économique. Chaque vague représente donc l'impact sur la production d'une révolution technologique, à l'inverse de la trajectoire qui pour rappel se définit comme « les chemins par lesquels des innovations dans un domaine donné se produisent »⁵.

A présent appliquons ce concept de trajectoire technologique d'innovation au secteur des biotechnologies. La première vague de la révolution biotechnologique a permis de créer une ramification de la base de connaissances en chimie organique formée à l'origine en combinant la chimie organique et la biologie moléculaire. A la fin des années 1980 et au début des années 1990, une deuxième vague de la révolution de la biologie moléculaire a émergé : le *génie génétique*. Elle fait suite à cette première vague qui a mis en évidence que le cœur de la base de connaissances est encore solidement ancré dans la chimie organique, ces nouvelles connaissances biologiques permettent aux chimistes de concevoir de nouveaux médicaments de manière plus rationnelle : elles leur permettent de mieux cerner la recherche et de développer de manière plus structurée des méthodes de conception de nouveaux médicaments. Ainsi, la sélection aléatoire s'est transformée en un processus de recherche plus guidé¹⁴. Au cours de cette période, les entreprises pharmaceutiques qui ont maintenu une capacité d'absorption grâce à la R&D interne et développé des relations étroites avec des réseaux de scientifiques individuels ont pu effectuer cette

¹³ économiste américain Simon Kuznets dans les années 1930

¹⁴ McKelvey, 1997 , Pisano, 2002

transition ¹⁵. En conséquence, la productivité des processus de recherche existants de ces entreprises a considérablement augmenté ¹⁶. L'avènement de la biologie moléculaire a donc permis aux sociétés pharmaceutiques d'exploiter pleinement les possibilités des bases de connaissances existantes en chimie organique¹⁷

La deuxième vague a été plus radicale que la première car elle a ouvert des champs d'innovation entièrement nouveaux et a profondément modifié le processus de découverte des médicaments. Le génie génétique a permis une suite de technologies complexes et multidisciplinaires, y compris l'ADN recombinant (ADNr), la technologie des anticorps monoclonaux, la thérapie génique, et plus tard la chimie combinatoire et le criblage à haut débit, dont nous discuterons plus en détail au cours de cette thèse. Ces deux vagues qui ont révolutionné la biologie moléculaire en interne ont conduit à deux types distincts de trajectoires technologiques. L'une est l'application de ces techniques de génie génétique comme outils de processus pour produire des protéines, et l'autre piste est l'intégration du génie génétique et de la biologie moléculaire comme outils de recherche pour améliorer la vitesse et l'efficacité du processus de découverte de médicaments.

1.2.2.2. Première trajectoire technologique des Biotechnologies

La première trajectoire ouvre une toute nouvelle perspective car elle se concentre sur le développement de nouveaux procédés pour synthétiser de grandes quantités de protéines qui n'étaient pas disponibles pour une utilisation commerciale jusqu'alors ¹⁸. Cependant, elle a également révélé à savoir le manque de compréhension fondamentale de l'ingénierie des procédés basée sur la biotechnologie. Non seulement, cette compréhension scientifique fondamentale manque d'expérience industrielle à long terme dans le développement de procédés chimiques, mais elle semble également sans pertinence en termes de développement

¹⁵ Gambardella, 1995, Pisano, 2002, Santos, 2003, McKelvey et Orsenigo, 2004

¹⁶ Nightingale, 2000

¹⁷ McKelvey et Orsenigo, 2004

¹⁸ Henderson et al., 1999

de tels procédés basés sur la biotechnologie ¹⁹. En conséquence, les grandes entreprises pharmaceutiques établies n'avaient pas les capacités requises pour explorer davantage cette voie, qui était donc principalement explorée par de nouveaux entrants²⁰. Ainsi au début des années 1990, il est donc devenu évident que la voie empruntée par cette première trajectoire était plus coûteuse et plus difficile que prévu. De surcroît, les nouveaux entrants manquaient de compétences dans le domaine des essais cliniques et des procédures d'approbation réglementaires, qui sont les éléments clés à l'origine de l'innovation que nous reverrons plus en détails par la suite. En conséquence, cette trajectoire s'épuise au fil du temps, produisant de plus en plus des rendements décroissants ²¹.

1.2.2.3. Seconde trajectoire technologique des Biotechnologies

La deuxième trajectoire technologique, est quant à elle focalisée sur la recherche et la découverte de nouveaux médicaments. La fusion entre les techniques de biologie moléculaire et de génie génétique a permis d'identifier en amont des espaces de recherche clairement définis, des potentielles cibles et des heuristiques efficaces. Les scientifiques ont longuement opté pour des process rationalisés, qui se sont avérés reproductibles d'un laboratoire pharmaceutique à l'autre intensifiant la concurrence, car il n'y avait plus de phénomène lié au hasard. Finalement c'est en réintroduisant un élément important de l'ancienne pratique « le hasard » dans le processus de recherche que cela a abouti à une pratique hybride d'éléments anciens (aléatoire) et d'éléments nouveaux (processus de criblage parallèle à grande échelle).

La technologie clé qui a permis de s'éloigner de la découverte purement rationnelle de médicaments a été formée, dans un premier temps, par les technologies de criblage à haut débit (HTS), qui ont permis de combiner une approche rationnelle

¹⁹ Henderson et al., 1999

²⁰ McKelvey et Orsenigo, 2004

²¹ Henderson et al., 1999 , McKelvey et Orsenigo, 2004

et une approche aléatoire²². HTS est une technologie de dépistage aléatoire comme le dépistage traditionnel à forte intensité de main-d'œuvre, mais beaucoup plus rapide et moins cher²³

Ainsi, l'expérience d'une telle structure hybride a donné un aperçu à la fois de son potentiel et des contraintes imposées à sa réalisation. Toutefois, des aperçus de ce potentiel ont indiqué la possibilité d'une compréhension plus fondamentale des maladies et de leurs mécanismes sous-jacents, et la possibilité de s'attaquer à ces causes au lieu de guérir les symptômes de ces maladies, comme c'était la pratique habituelle²⁴. Les contraintes ont été formées par :

- des possibilités limitées pour synthétiser de nouveaux composés rapidement et efficacement et pour gérer les grandes quantités de données générées par HTS.
- la capacité à synthétiser rapidement de grandes quantités de composés, a nécessité un nouveau procédé de synthèse.

Finalement, lorsque dans la deuxième trajectoire, l'accent était mis sur le développement de médicaments et la construction d'une compréhension fondamentale de leurs effets potentiels. Le testage à grande échelle de ces mêmes médicaments nécessitait toutefois, des capacités de développement de processus qui avaient été explorées lors de la première trajectoire, principalement par de nouveaux entrants.

²² Henderson et al., 1999 , Nightingale, 2000 , McKelvey et Orsénigo, 2004

²³ Pisano, 2002

²⁴ Nightingale, 2000 , Pisano, 2002

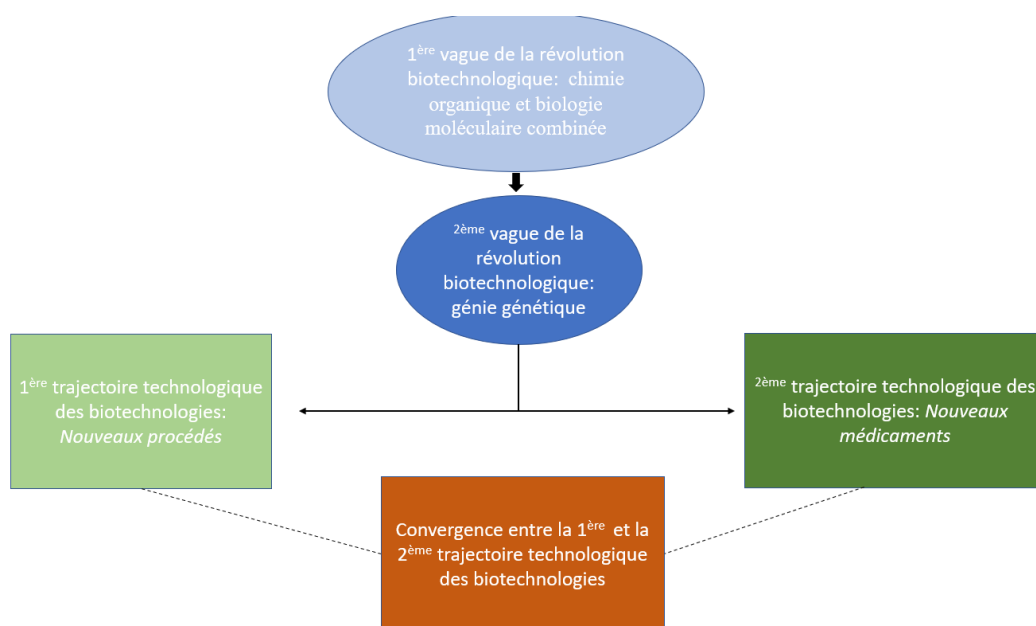


Figure 3: Schéma récapitulatif des deux trajectoires technologiques des biotechnologies

Cette technologie HTS a donc permis aux entreprises pharmaceutiques de produire un grand nombre de composés différents de manière fiable et rentable²⁵. Ainsi, le HTS en combinaison avec la chimie combinatoire a permis un retour au criblage aléatoire, bien que d'une manière beaucoup plus rapide et productive qu'auparavant²⁶. Ce passage d'un processus séquentiel de criblage de centaines de composés à un processus parallèle de criblage de dix mille composés a généré de grandes quantités de données. En conséquence, le potentiel évident de combiner les deux trajectoires a permis de mettre l'accent sur l'exploration d'une nouvelle structure d'éléments anciens (aléatoire) et de nouveaux éléments (ADN recombinant, technologie des anticorps monoclonaux, HTS, chimie combinatoire et technologies logicielles de pointe).

Ainsi, tout au long des années 1990, les deux trajectoires, initialement séparées, ont convergé²⁷ (Figure 3). Pour arriver à cette convergence de trajectoires, il aura fallu deux vagues de révolutions biotechnologiques (chimie organique +

²⁵ Gordon et al., 1994 , Pisano, 2002

²⁶ Nightingale, 2000 , Pisano, 2002 , McKelvey et Orsenigo, 2004

²⁷ Henderson et al., 1999 , McKelvey et Orsenigo, 2004

biologie moléculaire/génie génétique) dont les techniques ont fourni à la médecine et à l'industrie des biotechs un moyen efficace de produire en grandes quantités des protéines spécifiques, qui, auparavant, n'étaient disponibles (si elles l'étaient) qu'en quantité extrêmement faibles. Pour rappel, chaque vague représente ici l'impact sur la production d'une révolution biotechnologique. Ainsi, ces techniques ont permis d'étudier la régulation de l'expression de protéines spécifiques et ainsi de mieux comprendre le développement de maladies génétiques.

2. IMPACT DES BIOTECHNOLOGIES SUR LA R&D PHARMACEUTIQUE

Dans cette partie nous allons décrire comment les biotechnologies sont devenues un réservoir de médicaments innovants susceptibles d'être repris par les Big Pharma, avec l'essentiel des produits thérapeutiques destiné à l'oncologie, l'infectiologie et le système nerveux central, actuellement les domaines les plus rentables du marché. L'arrivée de ces biotechs dans le paysage de l'innovation thérapeutique répond aux exigences des Big Pharma en matière de R&D pharmaceutique.

La recherche fondamentale joue un rôle important dans le processus de développement des médicaments. En effet, les Big Pharma ne disposent pas de capacités logistiques ou de compétences internes suffisantes pour mener à bien toutes les étapes de développement des médicaments candidats. Ils externalisent une grande partie des travaux de R&D jugés trop coûteux et trop risqués. Ce sont les entreprises innovantes et les centres de recherche publics (ex : Génopole) dont elles sont issues qui assurent la continuité des connaissances et l'innovation.

2.1. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, UN SECTEUR PROFITABLE GRACE AUX BIOTECHNOLOGIES

2.1.1. R&D pharmaceutique : principes généraux

La recherche et le développement sont deux activités clés des entreprises du médicament qui sont destinées à aboutir à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le processus de R&D commence par la compréhension de la maladie et la sélection d'une cible qui peut potentiellement être affectée par une molécule médicamenteuse⁷. Le plus souvent, les chercheurs utilisent le screening à grande vitesse d'énormes bibliothèques de molécules pour identifier quelques centaines de composés phares, mais il arrive qu'ils créent une molécule ou en modifient une par génie génétique⁸. En laboratoire, les principaux candidats sont testés pour voir s'ils sont absorbés, métaboliser et excréter correctement, sans être trop toxiques, et pour voir s'ils sont distribués vers le site d'action approprié. Des ajustements sont effectués pour améliorer les performances, et les candidats sont testés à la fois en laboratoire et sur des animaux avant que les essais cliniques ne commencent sur les humains. Comme en témoigne la Figure 4 la phase pré-clinique en Europe est un axe majeur des essais cliniques.



Figure 4: Aperçu général du processus de développement des médicaments⁹

-Les essais de phase 1 mesurent les réactions au candidat-médicament chez un petit nombre de sujets sains. Il s'agit de le tester la première fois chez l'homme afin d'observer son devenir (cinétique) in vivo dans le temps et d'évaluer sa réussite.

Les volontaires passent généralement quelques jours dans des centres spécialisés. Une série d'examens est effectuée, permettant de vérifier un grand nombre de paramètres (cœur, respiration, sang, etc.)¹⁰.

-Les essais de phase 2 mesurent l'efficacité d'un candidat et ses effets secondaires à court terme sur quelques centaines de volontaires malades. Le but est de déterminer la tolérance et l'efficacité de la molécule. La première étape permet de déterminer la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables ne sont pas observables ou minimales. Dans un second temps, cette dose sera administrée à 100 à 300 patients (si possible, selon la fréquence de la pathologie visée) pour rechercher un bénéfice thérapeutique. Ces essais sont menés en milieu hospitalier¹⁰.

-Les essais de phase 3 testent ces attributs sur quelques milliers de sujets pour les maladies très courantes telles que l'hypertension artérielle. Les volontaires sont généralement répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du candidat-médicament à un traitement de référence (si disponible) ou à un placebo (substance neutre). À l'émission de ces essais, les autorités sanitaires délivrent (ou ne délivrent pas) une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le médicament testé sur la base des résultats de l'essai¹⁰.

- Vient ensuite la quatrième phase : l'utilisation du médicament peut être suivie à long terme dans les conditions réelles d'utilisation pour détecter des effets indésirables rares, des complications tardives et même des biais ou des abus de prescription¹⁰.

À chaque phase, les entreprises retirent les candidats qui ne donnent pas les résultats escomptés ou dont les perspectives commerciales rendent la poursuite des essais non rentable. Bien qu'on les appelle des "échecs", il s'agit souvent de retraits effectués par l'entreprise pour des raisons commerciales. Enfin, toutes les données et analyses des essais pertinents pour l'examen en vue de l'approbation sont soumises à l'organisme réglementaire en vigueur dans le pays concerné. Afin d'éviter tout risque de toxicité chez l'Homme et d'assurer un rapport bénéfice/risque optimal. En somme, cela indique que la majeure partie de la R&D est consacrée à la recherche de nouveaux médicaments pour remplacer ceux dont le brevet a expiré, afin de maintenir des prix et des bénéfices élevés. Néanmoins, 1 à 2 nouveaux médicaments

par an représentent des avancées importantes ; sur 20 ans, cela fait donc 20 à 40 nouveaux médicaments importants.

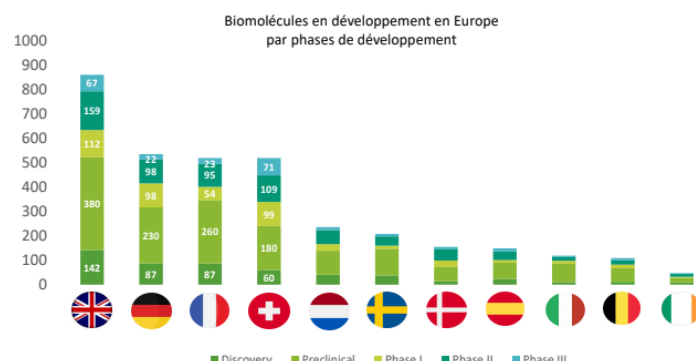


Figure 5: Biomolécule en développement en Europe par phase de développement⁹

La R&D est donc un élément essentiel du succès de toute entreprise, qu'il s'agisse d'une entreprise chimique, énergétique, informatique ou pharmaceutique. Les entreprises appartenant à ce dernier secteur sont parmi les plus gros dépensiers en termes de R&D. Compte tenu du coût de développement d'un nouveau médicament et de sa mise sur le marché, le niveau élevé des dépenses de R&D de l'industrie est facile à comprendre. Le coût moyen de R&D pour mettre un nouveau médicament sur le marché est proche de 4 milliards de dollars, et parfois supérieur à 10 milliards de dollars.

2.1.2. Dépenses de recherche et développement (R&D) dans l'industrie pharmaceutique

2.1.2.1. Contexte

Tout d'abord il est important de noter, que les dépenses de R&D dans l'industrie pharmaceutique couvrent une variété d'activités parmi les suivantes auxquelles les biotechnologies peuvent contribuer :

- Invention ou recherche et découverte de nouveaux médicaments ;
- Développement ou essais cliniques, préparation et soumission de demandes d'approbation par la FDA et conception de processus de production de nouveaux médicaments ;

- L'innovation progressive , y compris le développement de nouveaux dosages et mécanismes d'administration pour les médicaments existants et le test de ces médicaments pour des indications supplémentaires ;
- Différenciation des produits ou essais cliniques d'un nouveau médicament par rapport à un médicament concurrent existant pour montrer que le nouveau médicament est supérieur ;
- Surveillance de l'innocuité ou essais cliniques (menés après la mise sur le marché d'un médicament) que la FDA peut exiger pour détecter des effets secondaires qui n'ont peut-être pas été observés lors d'essais plus courts lorsque le médicament était en développement

2.1.2.2. Dépenses en R&D des Big Pharma

La R&D est la pierre angulaire de l'industrie pharmaceutique. Le succès de Big Pharma dépend presque entièrement de la découverte et du développement de nouveaux médicaments, et leurs allocations de dépenses en capital (capex) reflètent ce fait. Alors que les dépenses moyennes représentent plus de 25 % du chiffre d'affaires, certaines entreprises dépensent beaucoup plus¹¹.

En 2018 et 2019, les sociétés pharmaceutiques ont consacré en moyenne plus de 25 % de leurs revenus à la recherche et au développement, ce qui en fait l'un des plus gros dépensiers dans le domaine. En dehors de l'industrie des semi-conducteurs, aucune autre industrie ne dépense plus en R&D. En fait, parmi les 20 premières industries pour les dépenses mondiales en R&D, l'industrie pharmaceutique représente près de la moitié de la liste¹¹.

Parmi les plus grandes sociétés pharmaceutiques des industries en 2020 figuraient:

Big pharma	Chiffre d'affaire total	Chiffre d'affaire en R&D	Part de la R&D par rapport au chiffre d'affaire totale
Johnson & Johnson	82,6 milliards de dollars ¹²	12,2 milliards de dollars ¹²	14,8 %

Roche	26,9 milliards de dollars ¹³	6,5 milliards de dollars ¹³	24,1 %
Novartis	48,7 milliards de dollars ¹⁴	9 milliards de dollars ¹⁴	18,5 %
Merck	48 milliards de dollars ¹⁵	13,6 milliards de dollars ¹⁵	28,3 %
Pfizer	41,9 milliards de dollars ¹⁶	9,4 milliards de dollars ¹⁶	22,4 %

Tableau 4: Tableau récapitulatif des chiffres d'affaires et parts de la R&D pharmaceutiques des Big pharma

Certains des autres grands noms de l'industrie incluent AstraZeneca¹⁷, qui a dépensé 6 millions de dollars en R&D contre 26,6 millions de dollars de revenus (22,6%), et Eli Lilly¹⁸, qui a réalisé 24,5 milliards de dollars de revenus et dépensé 6 milliards de dollars en R&D (24,5%).

Ainsi, le développement d'un médicament - qu'il s'agisse d'un produit chimique ou biologique - nécessite des investissements importants en capital et en temps. Comme le montre le graphique ci-dessous, le développement d'un produit pharmaceutique/biopharmaceutique prend entre 10 et 15 ans, de la recherche à l'enregistrement et à la commercialisation, en passant par les essais cliniques.

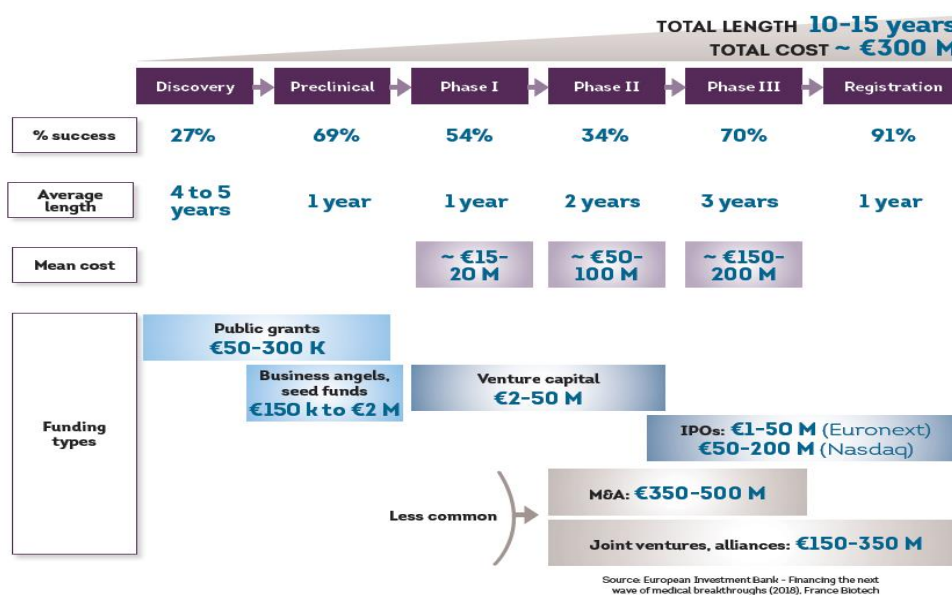


Figure 6: Croissance et financement des entreprises de biotechnologie

Source : France Biotech, France HealthTech Panorama 2020

Au fur et à mesure que les projets progressent vers le marché, les besoins en investissements augmentent également. Les investissements initiaux sont souvent obtenus par des subventions et des investissements publics ou par des business angels et des fonds d'amorçage. Comme le risque diminue lorsque les produits atteignent la phase clinique, la nature du financement change, les entreprises se

tournant vers des fonds de capital-risque privés et vers les marchés financiers. Les investissements totaux sont estimés à environ 300 millions de dollars en moyenne par médicament ou produit biologique, si le produit atteint le marché. Prenons l'exemple de la médecine régénérative :

	Gene Therapy	\$3.5B in Q3 2020 Up 178% \$12.0B YTD 2020 Up 114%
	Cell Therapy	\$3.0B in Q3 2020 Up 97% \$11.0B YTD 2020 Up 242%
	Tissue Based	\$226M in Q3 2020 Up 11% \$311M YTD 2020 Up 311%

Figure 7: Investissements mondiaux dans les entreprises de médecine régénérative¹⁹

En effet, parmi les types de biomolécules développées, la médecine régénérative qui comprend la thérapie tissulaire, la thérapie cellulaire et la thérapie génique (Figure 7) a bénéficié d'un fort intérêt et d'investissements croissants au cours de la dernière décennie. Le financement mondial du secteur de la médecine régénérative et des thérapies avancées a atteint des sommes en Mds\$ pour les trois premiers trimestres de 2020 comme en témoigne la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, dépassant 2018 et 2019 (2018 était la précédente année record pour le financement du secteur). Ces technologies émergentes bénéficient d'un fort intérêt et d'une forte croissance alors que les thérapies géniques et cellulaires commencent à être approuvées et à atteindre les patients.

2.1.2.3. Evolution et tendance des dépenses en R&D

La pandémie mondiale de COVID-19 a contraint les sociétés pharmaceutiques à réévaluer leurs activités de R&D. Non seulement de nombreuses entreprises ont dû arrêter les essais cliniques de certains de leurs médicaments, mais beaucoup ont été désireuses d'aider le public. en fournissant des fournitures médicales aux prestataires de soins de santé et aux patients. Selon un rapport de McKinsey & Company, certaines grandes sociétés pharmaceutiques ont intensifié leurs efforts de développement de vaccins. L'étude a rapporté que 90% des entreprises interrogées avaient des plans d'urgence dans le cadre de leurs plans d'affaires, avec plus de 50% suspendant les essais cliniques existants jusqu'à ce que

les affaires reviennent à la normale. Jusqu'à 50 % de l'industrie fonctionnait à capacité normale, la productivité chutant jusqu'à 75 % à cause du télétravail²⁰. Comme en témoigne la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, avant l'arrivée du Covid les dépenses en R&D étaient à leur apogée atteignant les 85 Milliards de dollars en 2019.

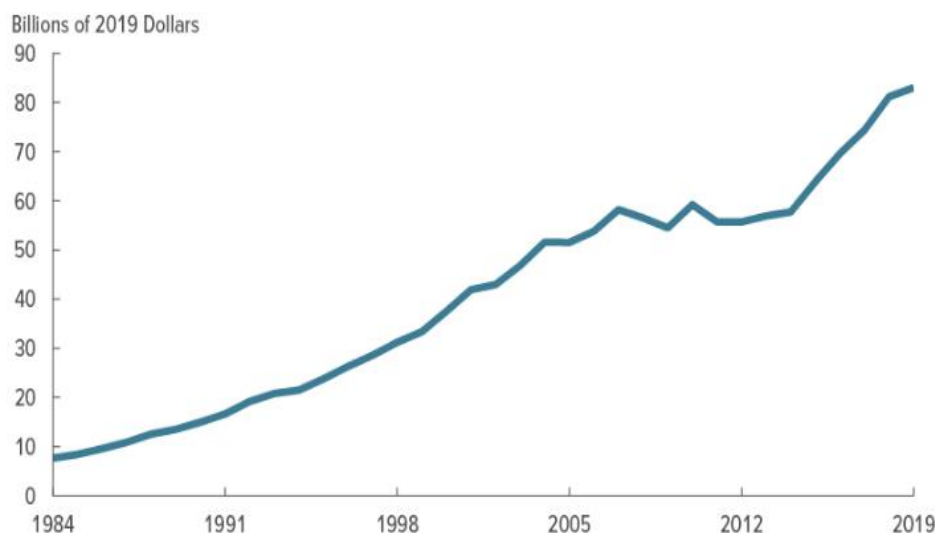


Figure 8: Evolution des dépenses annuelles de R&D des laboratoires pharmaceutiques en Milliards de dollars entre 1984 et 2019²¹

Toutefois, il est important de préciser que des augmentations soutenues des dépenses de R&D pharmaceutique ne conduisent pas nécessairement à une augmentation du nombre de nouveaux médicaments. Les dépenses de R&D reflètent la hausse des coûts de la main-d'œuvre (chercheurs qualifiés) et du capital (technologies de laboratoire).

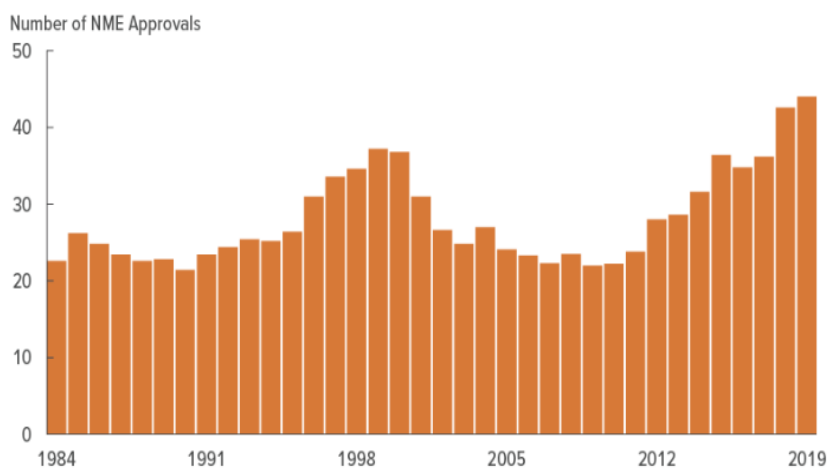


Figure 9: Approbation de nouveaux médicaments entre 1984 et 2019²¹

Cette augmentation des approbations de médicaments en elle-même n'indique pas le degré d'innovation d'un nouveau médicament (p. ex., ciblant une maladie d'une nouvelle manière), plutôt que les améliorations progressives apportées aux médicaments existants. Après analyse, des (Figure 8) et (Figure 9) on constate une corrélation entre l'évolution des dépenses des laboratoires pharmaceutiques en milliards de dollars avec l'approbation de nouveaux médicaments sur la même période allant de 1984 à 2019 (pré-Covid 19). On peut noter que depuis la crise mondiale de 2008, l'évolution des dépenses et des approbations est exponentielle.

En outre, la tendance récente à la forte augmentation des dépenses de R&D n'indique pas nécessairement que les taux d'introduction de médicaments resteront élevés. Par exemple, une baisse du taux de réussite des essais cliniques pourrait ralentir l'introduction de nouveaux médicaments alors même que les dépenses de R&D continuent d'augmenter. De plus, toutes les dépenses de R&D ne sont pas consacrées au développement de nouvelles solutions thérapeutiques. Les sociétés pharmaceutiques consacrent des ressources de R&D à la recherche de nouvelles combinaisons efficaces de médicaments existants, comme avec les nouveaux traitements et préventifs du VIH, ou à de nouveaux mécanismes d'administration de médicaments, tels que les pompes à insuline.

Enfin, la hausse des dépenses de R&D de l'industrie ne renseigne pas sur les types de médicaments qui pourraient être introduits dans les années à venir. Dans une certaine mesure, ces informations peuvent être déduites des descriptions des essais cliniques en cours. Mais on ne peut pas savoir avec certitude lequel de ces médicaments arrivera éventuellement sur le marché.

2.2. LES BIOTECHNOLOGIES : UN ATOUT ESSENTIEL POUR L'INNOVATION THERAPEUTIQUE

2.2.1. Les biotechnologies d'aujourd'hui – une révolution qui façonne désormais le processus de R&D

Les méthodes biotechnologiques sont devenues un outil important dans la recherche et le développement de médicaments pharmaceutiques. Aujourd'hui, environ 15 % des revenus des médicaments proviennent des produits

biopharmaceutiques. Les indications les plus pertinentes sont l'oncologie, les troubles métaboliques et les troubles de l'appareil locomoteur. Pour l'avenir, on peut s'attendre à ce que la pertinence des produits biopharmaceutiques augmente encore. Actuellement, la part des substances dans les essais précliniques qui reposent sur la biotechnologie représente plus de 25 % de toutes les substances dans les essais précliniques. Les produits pour le traitement du cancer, des troubles métaboliques et des maladies infectieuses sont les plus importants. Les nouvelles approches thérapeutiques telles que l'interférence ARN ne jouent qu'un rôle mineur dans la recherche et le développement commerciaux actuels de médicaments avec 1,5 % de toutes les substances précliniques biologiques. La principale différence est que les entreprises de biotechnologie sont beaucoup plus axées sur la recherche car elles sont encore en train de développer leurs produits initiaux. Les entreprises de biotechnologie ont tendance à étendre leurs forces de marketing et de vente lorsqu'un produit viable approche de l'approbation de l'autorité réglementaire compétente. Les entreprises de biotechnologie ont tendance à être situées dans des grappes géographiques, souvent à proximité d'universités de recherche de premier plan.

Les sociétés pharmaceutiques travaillent activement à la production de médicaments et de vaccins vitaux pour l'ensemble de la communauté mondiale. Lorsque l'industrie pharmaceutique utilise la biotechnologie de pointe et ses technologies complexes, le résultat est une livraison de meilleurs médicaments et ce de façon plus rapide. La biotechnologie a aidé l'industrie pharmaceutique à développer de meilleurs procédés, de nouveaux produits et de nouvelles technologies pour améliorer les méthodes existantes. Par conséquent, la biotechnologie liée à l'industrie pharmaceutique peut créer un nombre important :

- d'opportunités d'emplois au niveau international
- de développement de nouvelles infrastructures
- de développement de nouveaux marchés
- de développement de nouveaux axes de collaboration

La vaccination est un exemple de domaine de l'industrie pharmaceutique où la biotechnologie a joué un rôle vital.

Aujourd'hui, alors que le monde entier se remet doucement de la pandémie qui a débuté fin 2019, tous les espoirs se sont centrés sur le développement d'un vaccin contre la COVID-19. On a pu voir là toute l'importance des acteurs et structures en charge du développement de ce vaccin. C'est ainsi, que l'industrie pharmaceutique se consacre à la production de produits bénéfiques pour lutter contre diverses maladies. Certaines maladies sont encore incurables avec des médicaments, c'est ainsi que le concept de vaccination est né. L'Inserm définit la vaccination comme un processus qui «consiste à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire. Les vaccins préventifs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse ou de limiter sa sévérité. Les vaccins thérapeutiques permettent quant à eux d'aider le patient à lutter contre une maladie en cours, par exemple un cancer. La recherche vaccinale vise non seulement à développer de nouveaux vaccins, mais aussi à améliorer le confort, la tolérance et l'efficacité des vaccins déjà existants ». Les indications les plus pertinentes sont les troubles métaboliques oncologiques du système musculo-squelettique, et dans un avenir proche, on peut prédire que l'apport des biotechnologies sera bénéfique à ce secteur pharmaceutique.

In fine, l'objectif de l'industrie pharmaceutique est de produire des produits qui peuvent être utilisés notamment au profit de la société pour répondre à une variété de problèmes de santé, changements rapides de l'environnement, du mode de vie, de l'économie, de la croissance démographique, etc. En parallèle, des remèdes pour de nombreuses maladies, notamment l'hépatite B, la sclérose en plaques, le cancer, les maladies cardiovasculaires, etc ont été découverts. L'investissement dans la recherche biotechnologique a permis de trouver un remède à des maladies considérées comme incurables. On constate désormais que la part des entités participant aux essais précliniques repose généralement sur la biotechnologie, qui représente plus de 25 % de l'ensemble des entités participant aux essais précliniques²². Les produits utilisés pour traiter des maladies telles que le cancer, les maladies infectieuses et les troubles métaboliques sont encore plus importants. De nombreuses ressources doivent être consacrées à la biotechnologie, en particulier

pour les pays en développement comme l'Inde, afin de stimuler la croissance économique ainsi que de s'établir sur le devant de la scène mondiale.

2.2.2. Les défis de demain : De nouvelles perspectives thérapeutiques

2.2.2.1. Genopole : acteur majeur des biothérapies innovantes

Certaines innovations sont prépondérantes en santé : objets connectés, robotique, nanotechnologies, intelligence artificielle, big data, impression 3D, etc. Parce qu'elles nécessitent la mobilisation, la diffusion et la promotion de nombreux acteurs publics et privés à différents stades de leur conception, de leur développement et de leur promotion, ces innovations sont à juste titre considérées comme un levier important de développement économique et d'emploi.

La région Ile-de-France dispose de nombreux atouts scientifiques, médicaux et industriels en matière de recherche et d'innovation. Son potentiel d'innovation est de premier ordre grâce à une forte concentration de ressources : c'est la première région européenne en matière de recherche technologique, avec près de 150 000 professionnels de la R&D ; elle concentre plus de 40 % des dépenses de R&D du pays, avec une dépense annuelle de 18,4 milliards d'euros. , dont 65 % sont supportés par l'entreprise.

Par ailleurs, de nombreuses structures d'appui à l'innovation sont implantées dans la région comme les pôles de compétitivité (7 dont 3 - innovation médicale, innovation systèmes et innovation financière - sont reconnus comme des hubs mondiaux), les Instituts Hospitalo-Universitaire, les Instituts Carnot, et diverses plateformes et infrastructures de Recherche. Cela fait de l'Ile-de-France, la première région scientifique et économique d'Europe pour les sciences de la vie et de la santé. La région peut encore monter en puissance et développer des collaborations ayant d'autant plus de valeur. Les indicateurs de valorisation de l'innovation, comme le nombre de dépôts de brevets et le nombre de créations d'entreprises innovantes, dénote une relative faiblesse : les rendements de la « machine à innovation » francilienne sont encore trop faibles.

Parmi les différents acteurs existants prenons l'exemple du Génopole qui est un exemple unique en France. Il rassemble à Évry-Courcouronnes, ville située au cœur de la région parisienne, des laboratoires de recherche académique, des entreprises innovantes, des formations universitaires ainsi qu'un hôpital (Figure 10). Pôle d'excellence en biotechnologies, le Genopole est un site européen de premier plan et l'un des premiers sites mondiaux pour le développement et la production de thérapies innovantes.



Figure 10: Genopole d'Évry

Dans un contexte où le nombre d'essais cliniques en biothérapies est en augmentation constante, le Genopole a été reconnu pour son excellence scientifique en biothérapie grâce aux deux laboratoires pionniers qu'il possède : *Généthon* pour la thérapie génique des maladies rares et *I-Stem* pour l'étude des cellules souches pluripotentes humaines et leurs applications thérapeutiques. Ainsi, le premier médicament de thérapie génique commercialisé pour les maladies neuromusculaires, Zolgensma® (Figure 11), contre l'amyotrophie spinale infantile, est issu de l'étude Généthon, autre exemple d'innovation biotechnologique au service de la santé.



Figure 11: Médicament Zolgensma ® en voie intraveineuse

Le Genopole a prouvé son potentiel par son modèle de biocluster qui réunit recherche, entrepreneuriat, formation et médecine. Évry-Courcouronnes a mis en place une filière industrielle biothérapeutique, liée à des réseaux nationaux, européens et internationaux. Aujourd'hui, tous les maillons de la R&D à la production GMP (Good Manufacturing Production) sont représentés : formation initiale et continue, recherche académique, accélérateur de transfert pour les maladies rares et fréquentes, R&D et sociétés de services, banques de cellules souches et centres de production de médicaments de thérapie génique.

2.2.2.1.1. Thérapie génique et cellulaire

Par définition :

- ❖ La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique dans les cellules pour compenser l'action de gènes fonctionnant anormalement ²³. En fait, la présence de gènes mutés peut entraîner une altération de la production ou de la fonction de protéines biologiquement importantes. Les conséquences peuvent être à l'origine de la pathologie, mais aussi à l'origine de maladies génétiques comme la mucoviscidose. Les applications en biomédecine, notamment en immunologie et en pharmacologie sont évidentes : lutte contre le cancer, traitement des patients infectés par le VIH, maladies auto-immunes et monogéniques, etc.
- ❖ La thérapie cellulaire peut être définie comme l'administration thérapeutique ou la transplantation de cellules vivantes dans le but de réparer des tissus endommagés, de restaurer une fonction altérée ou moduler des processus physiopathologiques. L'hématologie et le traitement des grands brûlés sont deux spécialités médicales pionnières en thérapie cellulaire. La greffe de moelle osseuse a plus de cinquante ans ²⁴ et a valu à E. Donnall Thomas un prix Nobel en 1990. Elle permet, à la suite d'une destruction du tissu hématopoïétique par irradiation et/ou chimiothérapie anticancéreuse, de reconstituer in vivo ce tissu et sa fonction de production des lignées cellulaires sanguines.

2.2.2.1.2. Les enjeux des biothérapies : 3e révolution thérapeutique

Le premier succès des essais cliniques et le lancement de ces innovations thérapeutiques pour les maladies rares et courantes ouvrent la voie à une troisième révolution médicamenteuse. Le Genopole et ses acteurs sont capables d'accompagner cette révolution et de relever les enjeux de la thérapie génique et cellulaire. L'un des principaux moteurs de la production mondiale de produits issus des biotechnologies est l'expansion du marché des biothérapies.

- Certaines biothérapies visent à rétablir les fonctions originelles de l'organisme en cas de maladie grâce à des mécanismes d'action spécifiques (ex. : thérapies géniques).
- D'autres visent à renforcer le système immunitaire afin que le patient puisse combattre la maladie en utilisant ses propres ressources naturelles (ex. immunothérapies)
- Tandis que d'autres encore préparent le système immunitaire à reconnaître et à se défendre contre des agents pathogènes spécifiques (ex. vaccins).

En raison de leur nature et de leurs propriétés endogènes, les produits biotechnologiques peuvent être très efficaces et puissants et présenter moins d'effets secondaires que les molécules chimiques de synthèse. En outre, cette approche représente un changement de paradigme : au lieu de se contenter de traiter les symptômes, les biothérapies peuvent désormais agir comme des remèdes contre la maladie en restaurant la fonction biologique. Ces avantages - associés au nombre croissant de maladies potentiellement traitées par ces médicaments - ont conduit à une très forte augmentation de la demande pour ces thérapies. Évalué à 186,5 milliards (Md\$) de dollars en 2017, le marché biopharmaceutique mondial est passé à 325,2 Md\$ en 2020 et devrait atteindre 496,7 Md\$ en 2026, avec un taux de croissance annuel composé (TCAC) prévisionnel de 7,3% sur cette période²⁵.

La part de marché géographique des produits biopharmaceutiques est similaire à celle des produits pharmaceutiques en général, l'Amérique du Nord représentant le plus grand marché (1/3 du marché mondial), suivie de l'Europe et de l'Asie. Le

marché européen devrait connaître une croissance annuelle de 7,5% au cours des cinq prochaines années pour atteindre environ 74 milliards de dollars en 2026²⁶.

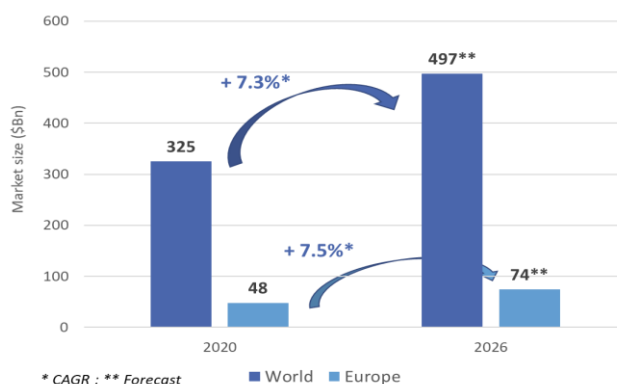


Figure 12: Taille du marché et croissance prévue des produits biopharmaceutiques (2020 - 2026)²⁷

De plus, il faut savoir que les États-Unis ont actuellement le plus grand nombre de biomolécules en développement (environ 8 000), tandis que l'Europe est bien placée avec plus de 3 400 biomolécules. Au niveau européen comme le montre la Figure 12, le Royaume-Uni est en tête, suivi par l'Allemagne, la France et la Suisse. Ces quatre pays représentent plus de 70 % du pipeline européen de biomolécules.

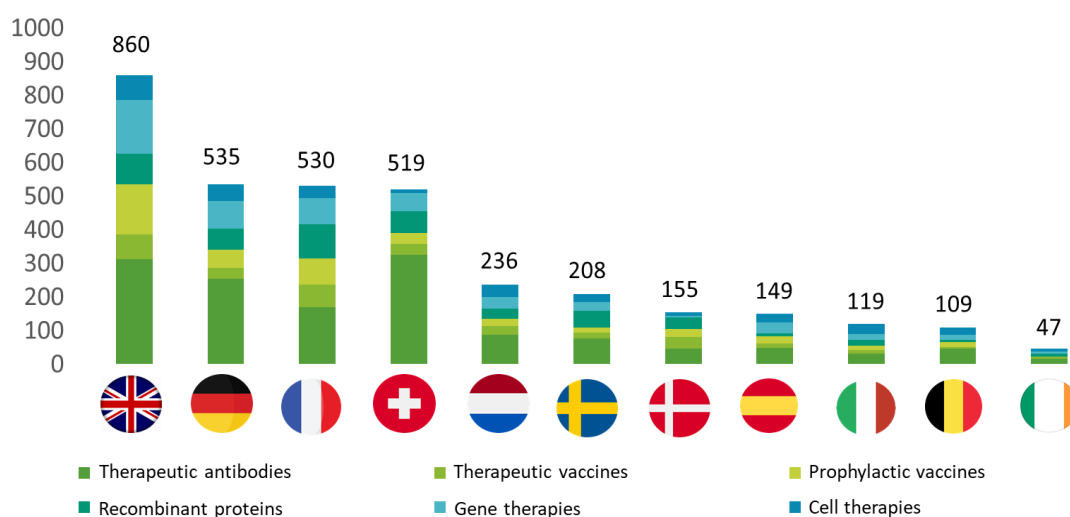


Figure 13: Nombre de biomolécules en développement en Europe⁹

Actuellement comme en témoigne la Figure 13, les anticorps thérapeutiques et en particulier les anticorps monoclonaux représentent la plus grande classe de produits biopharmaceutiques développés par les acteurs européens avec 745

molécules développées - cette tendance se reflète également au niveau mondial. Les thérapies cellulaires et géniques sont bien positionnées, et le nombre de programmes devrait continuer à augmenter au cours des dix prochaines années.

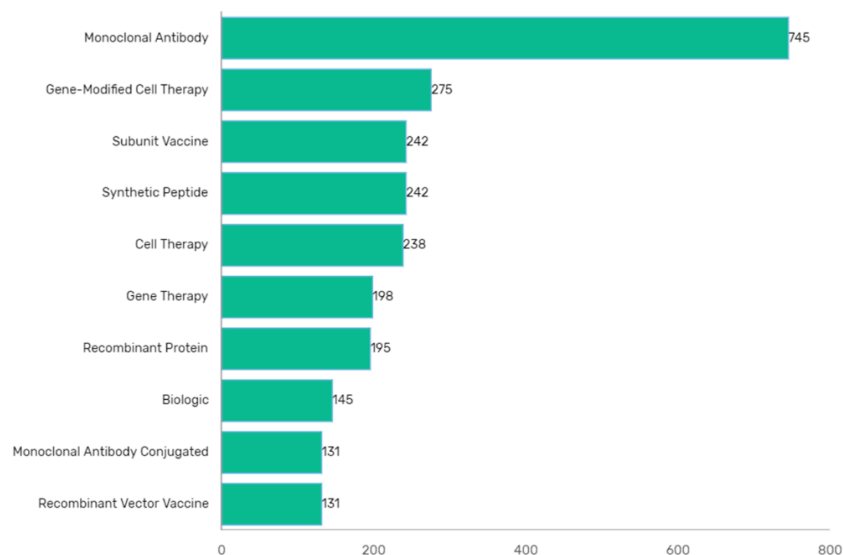


Figure 14: Les 10 principaux types de biomolécules en développement en Europe (nombre de molécules)²⁷

Finalement, les recherches en thérapies génique et cellulaire aboutissent aujourd'hui aux premiers traitements pour soigner des maladies génétiques rares jusque-là incurables, notamment des déficits immunitaires, une myopathie grave du jeune enfant, mais également des maladies fréquentes comme les cancers (leucémies...). Ils font partie des Médicaments dits « de Thérapie Innovante » (MTI) et obéissent à une réglementation spécifique et stricte pour garantir la sécurité des patients.

2.2.2.2. Tendances et besoins de la recherche en biotechnologie

2.2.2.2.1. Industrialisation des bioprocédés

Selon le Leem, la bioproduction désigne l'ensemble des procédés techniques utilisés pour la production industrielle de molécules biologiques (dont les vecteurs viraux). Ainsi, la recherche académique et les universités doivent s'orienter vers l'innovation et l'industrialisation de la bioproduction pour fournir des technologies de rupture répondant à des besoins spécifiques. En effet, plutôt que de confronter des concurrents établis et disposant d'un track-record, il faut développer un nouvel axe de différenciation et se diversifier par rapport aux offres standards imposées par les leaders. De même, il faut développer des "centres pilotes de bioproduction". Le centre doit pouvoir permettre l'industrialisation et l'application des innovations issues de la recherche. Ces lignes doivent assurer la production de lots précliniques et de "petits" lots GMP pour accompagner le développement des biotechnologies. En effet, la mutualisation de telles plateformes de bioproduction limitera les coûts ainsi que les risques et devrait assurer une certaine flexibilité et adaptabilité pour répondre aux besoins des utilisateurs. De plus, le contrôle et l'analyse de la qualité sont des éléments importants de la bioproduction en termes de coûts et de défis techniques. Les produits bio impliquent des tests et des contrôles poussés, que les acteurs de la filière française sont souvent amenés à réaliser à l'étranger.

Une industrie forte produit également des employés compétents et professionnels. Dans ce cadre, le programme Campus Biotech, qui dispense une formation en bioproduction, complète le programme de développement de la filière bioproduction.

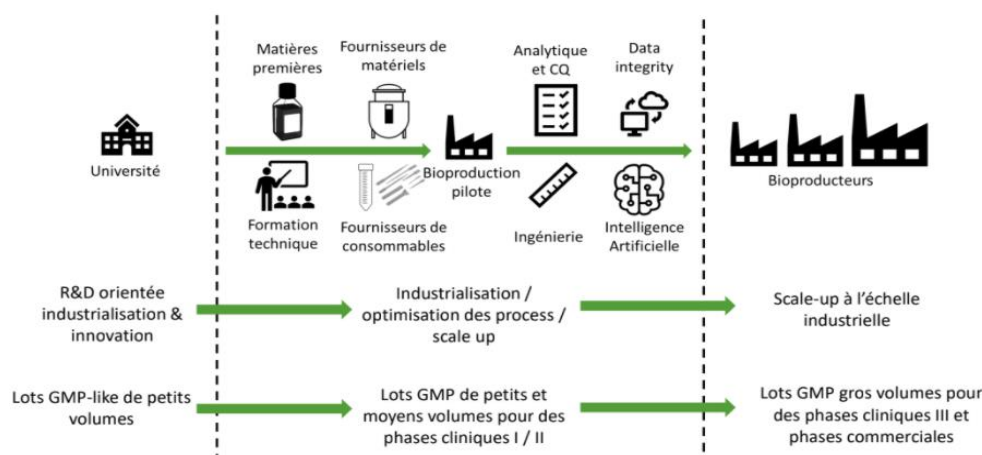


Figure 15: Chaîne de valeur de la bioproduction et ses différents acteurs⁹

Le développement et la construction d'une filière de bioproduction française forte ne pourra se faire qu'en prenant en compte l'ensemble de la chaîne de valeur de la bioproduction et ses différents acteurs (Figure 15). Construire une filière basée sur l'innovation en automatisation, le contrôle de processus, le développement d'une lignée cellulaire propre, assurera un axe de différenciation majeur permettant de justifier d'avantages face à la concurrence. Ces innovations technologiques et le développement de cette filière assureront par ailleurs aux acteurs la montée en expertise recherchée par le marché.

2.2.2.2.2. Structuration de la filière des médicaments dits de « thérapies innovantes » (=MTI) en France :

L'agence fédérale des médicaments et des produits de santé définit les MTI comme : « Des médicaments à usage humain qui comprennent la thérapie génique, la thérapie cellulaire somatique, l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante ».

Complexes, les médicaments dits de thérapie innovante (MTI) nécessitent une expertise technique ainsi que des lieux de production spécifiques. Ils ont besoin de bénéficier d'une filière de R&D et de production adaptée. Avec 36 sociétés développant en France 84 produits de thérapie génique et cellulaire et une filière de près de 115 acteurs, la France se place dans le peloton de tête européen. Elle est au deuxième rang européen, juste derrière le Royaume Uni en nombre de produits en cours de développement et devant l'Allemagne, la Belgique, et la Suisse. En outre, la

filrière française des MTI possède la spécificité d'avoir des acteurs présents sur l'ensemble de la chaîne de valeur²⁸.

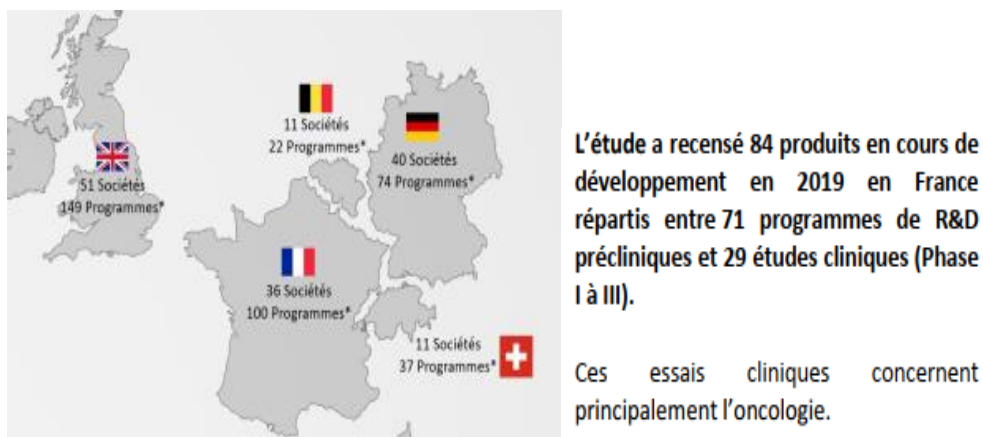
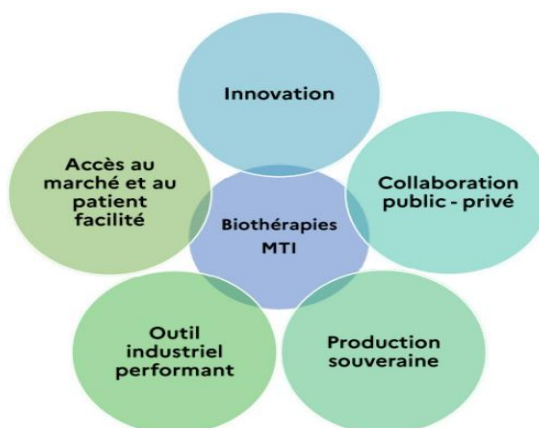


Figure 16: Médicaments de thérapie innovante (MTI) - Une place de leader européen à prendre pour la France²⁸

Pour soutenir cette dynamique de développement et d'industrialisation des médicaments de thérapie innovante en France, il faudrait mettre en avant :

- Une filière dynamique, tant par le nombre de ses acteurs que par le nombre de produits en développement
- Un écosystème relativement bien implanté en France (en comparaison aux autres pays européens)
- Des acteurs présents en France sur l'ensemble de la chaîne de valeur
- Une connaissance européenne et mondiale du savoir-faire français
- Un grand centre hospitalo-universitaire à la pointe de l'innovation
- De la recherche multidisciplinaire d'excellence reconnue internationalement
- Une universalité de l'accès au soin

- Enjeux et objectifs :



La croissance économique	La souveraineté sanitaire	L'efficacité du système de soin
Donner les moyens d'expérimenter, de catalyser l'innovation en accélérant son développement	Minimiser la dépendance étrangère et produire des biothérapies sur des sites français	Accès pour tous et soutenabilité de notre système de soin

Figure 17: Enjeux de la stratégie d'accélération des MTI

Les médicaments de thérapie innovante, vecteurs viraux en thérapie génique ou feuillets de cellules souches en thérapie cellulaire, nécessitent comme tout médicament une production dans un établissement pharmaceutique selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF, ou GMP en anglais). Ceci correspond à l'étape d'industrialisation, réalisée le plus souvent par des acteurs privés tels que les CDMO, PME, etc.. (Figure 18), qui permet de fabriquer le médicament en vue des essais cliniques dans les conditions BPF. Selon le médicament, cette étape d'industrialisation nécessite d'adapter et d'optimiser les procédés développés pendant la phase de R&D pour une production à plus grande échelle.

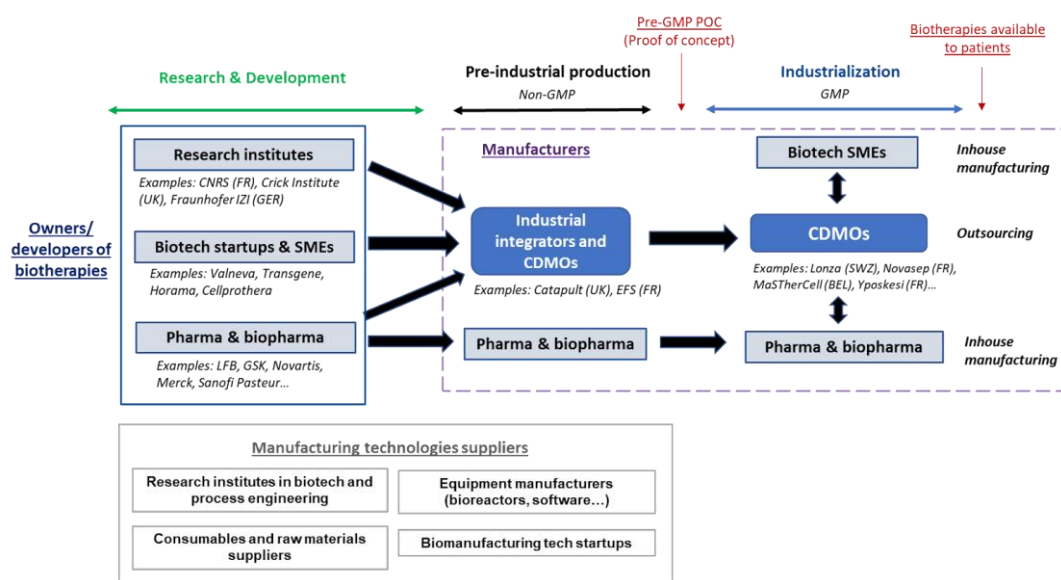


Figure 18: Chaîne de valeur et principaux acteurs impliqués dans le développement et la fabrication de produits biopharmaceutiques

Afin de proposer des recommandations visant à optimiser le positionnement de la France en matière de bioproduction, une analyse stratégique a été réalisée. Sa

synthèse est présentée sous forme d'une matrice atouts-attraits est fournie en Annexe 4 qui constitue un outil diagnostique évaluant deux dimensions :

- La dimension « Atout » propose un diagnostic interne et évalue la position de la France pour la production de chaque biothérapie étudiée.
- La dimension « Attrait » propose un diagnostic externe et évalue le marché potentiel correspondant à la production de ces biothérapies au niveau français et européen.

Pour chacune des dimensions des critères d'analyses pertinents ont été sélectionnés. Ainsi chaque critère a fait l'objet d'une évaluation fine, afin d'obtenir un positionnement global.

Dans ce contexte, la bioproduction d'un médicament nécessite l'intervention de divers acteurs universitaires, publics et privés, chacun ayant son infrastructure, son expertise et ses compétences. Les entreprises pharmaceutiques disposent généralement de leurs propres installations de fabrication et d'équipes spécialisées, mais lorsqu'elles ont besoin de compétences, de processus ou de capacités de production spécifiques, elles peuvent faire appel aux services d'organisations de développement et de fabrication sous contrat (CDMO)²⁹.

Les entreprises de biotechnologie, quant à elles, disposent rarement de leurs propres capacités de fabrication et externalisent donc généralement leur production industrielle à des CDMO. Le développement et la fabrication préindustrielle non conforme aux BPF sont parfois réalisés par des "intégrateurs industriels" ou des "organisations publiques/privées" qui aident les entreprises locales à produire des médicaments dont certains sont considérés comme à haut risque ou techniquement difficiles. Parmi les exemples en Europe, citons l'initiative Catapult au Royaume-Uni ou NIBRT en Irlande. En France, les institutions publiques de recherche telles que l'EFS (Etablissement Français du Sang) peuvent jouer un rôle clé et soutenir les entreprises dans le développement de processus non GMP pour la fabrication, avec une expertise allant des anticorps aux thérapies géniques et cellulaires.

La fabrication pour les phases d'industrialisation est généralement assurée par des entreprises privées. Les fabricants tels que Lonza, Catalent ou ThermoFisher sont les plus grands fournisseurs et sont présents sur le marché depuis plusieurs années.

Au cours des dernières décennies, des acteurs plus petits ont émergé, avec une expertise et des compétences spécifiques pour les technologies émergentes telles que les vecteurs de thérapie génique et les thérapies cellulaires. L'environnement de la bioproduction connaît une forte tendance à la consolidation, avec de fréquentes fusions et acquisitions, les grands acteurs rachetant des CDMOs plus petits pour leur savoir-faire et leurs technologies.

L'externalisation de la production à un CDMO expérimenté - que ce soit pour les phases préindustrielles ou d'industrialisation - peut réduire les coûts de production, améliorer l'efficacité de la fabrication et éviter les coûts et les risques liés à la mise en place d'une fabrication en interne. En outre, la construction d'une nouvelle installation entièrement validée peut prendre plusieurs années. Le recrutement et la formation d'une équipe d'ingénieurs, de techniciens et de scientifiques possédant l'expérience et les compétences requises, notamment pour la fabrication BPF, peuvent également être complexes et prendre beaucoup de temps pour une petite entreprise de biotechnologie. Ces profils et ces compétences sont très recherchés, et la formation est importante en raison de la pénibilité du travail et de la spécificité des processus. L'externalisation de la bioproduction permet donc, non seulement de réduire les dépenses d'investissement, mais aussi de réduire les délais de mise sur le marché. À mesure que les entreprises se développent, nombre d'entre elles cherchent à accéder à une expertise et à une technologie externe afin de renforcer leurs capacités lorsque la fabrication en interne devient stratégiquement importante. Comme la qualité du produit dépend de son processus, la fabrication en interne reste un objectif à moyen terme pour de nombreuses entreprises de biotechnologie.

Outre les développeurs et les fabricants, la chaîne de valeur de la bioproduction comprend également d'autres acteurs tels que les fournisseurs d'équipements et de consommables, les entreprises technologiques et les instituts de recherche développant des outils de surveillance des processus, des technologies de R&D pour le dépistage des médicaments et des outils de production, ainsi que des services.

3. L'ENVIRONNEMENT SPATIAL : FACTEUR POUVANT IMPACTER LA TRAJECTOIRE TECHNOLOGIQUE DES BIOTECHNOLOGIES

La possibilité d'obtenir des puretés accrues et de parvenir à une plus grande homogénéité des matériaux en microgravité a d'abord attiré les biotechnologistes à s'intéresser au biotraitement dans l'espace. Ce n'est là qu'un des nombreux avantages de la micropesanteur. Cette dernière partie, aborde les opportunités uniques de la biotechnologies spatiales et les divers moyens d'atteindre les conditions de microgravité. Dans l'objectif de démontrer comment l'environnement unique du spatial peut s'insérer dans cette trajectoire d'innovation des biotechnologies et in fine contribuer au flux continu de nouveaux médicaments, conduisant à des percées dans les soins aux patients.

3.1. ENVIRONNEMENT SPATIAL ET SES SPECIFICITES

3.1.1. Traditional Space versus New Space

3.1.1.1. Traditional Space

Avant d'évoquer les atouts de l'environnement spatial pour les biotechnologies, il est primordial de contextualiser cette nouvelle possibilité d'innovation technologique. Il faut savoir dans un premier temps que les activités spatiales dirigées par le secteur public (gouvernemental et institutionnel) sont désormais appelées "traditional space" pour les distinguer des activités spatiales dirigées par le secteur privé³⁰. Contrairement à l'espace traditionnel, il n'y a pas de date ou d'événement précis qui marque le début du "New space", mais plutôt une confluence de plusieurs événements à la fin des années 2000, comme la loi sur les licences de la NASA en 2010, la dernière mission de la navette spatiale en 2011. Selon le principe des trajectoires technologiques, les New space sont souvent vus comme une tendance autonome ou comme une révolution ou une subversion qui peut remplacer les pratiques passées. Cette vision en noir et blanc cache une réalité plus complexe qui comprend également des évolutions et des interactions douces entre tous les acteurs impliqués dans les activités spatiales. La Space Frontier Foundation, fondée en 1988, définit le New Space comme "les personnes, les entreprises et les organisations qui travaillent pour ouvrir la frontière spatiale à la colonisation humaine par le développement économique". Martin Sweeting définit quant à lui le New Space comme " l'émergence d'une éthique différente pour l'espace où les méthodes aérospatiales ont été remises en question par un secteur privé plus entreprenant en adoptant des approches plus agiles et en exploitant les dernières technologies commerciales disponibles sur étagère".. Cependant, quelques caractéristiques claires définissent le New space : missions et projets portés par des acteurs économiques, investissement de capitaux privés, esprit d'entreprise et émergence de nouveaux marchés³¹. Beaucoup de nouvelles choses se passent dans cet espace : de nouveaux investisseurs, de nouvelles start-ups, de nouvelles politiques, de nouvelles menaces, de nouveaux besoins, de nouvelles technologies,

de nouvelles chaînes de valeur. Tous ces éléments ont des implications pour l'écosystème spatial. Cette variété explique pourquoi l'utilisation du terme "nouvelle tendance spatiale" plutôt que "nouvel espace" peut être préférable, même si le nouvel espace reste un raccourci pratique. L'ancien espace est réservé aux gouvernements d'élite des États, tandis que le nouvel espace est ouvert à divers groupes d'utilisateurs³². En effet, alors que le nouvel espace était considéré, il y a de cela quelques années, comme un profil spécifique uniquement réservé à de nouvelles entreprises s'occupant d'activités spatiales, il doit être considéré aujourd'hui comme une tendance globale qui affecte tous les acteurs impliqués dans le nouvel espace tels que ceux du secteur des biotechnologies.

3.1.1.2. New space : la dimension disruptive

A la fin des années 1990, Jean-Marie Dru et Clayton M. Christensen³³ ont introduit le concept de disruption ou d'innovation disruptive dans la théorie de l'innovation. L'innovation perturbatrice crée un nouveau marché et un nouveau réseau de valeur, et finalement perturbe les marchés existants, déplaçant ou même détruisant les leaders du marché existants. Les innovations de rupture sont souvent initiées par des étrangers et des entrepreneurs plutôt que par des entreprises leaders sur le marché. Un processus destructeur peut prendre plus de temps à se développer et être plus risqué. Cependant, une fois lancé, il peut avoir un impact très rapide et puissant sur les marchés et les acteurs établis, même s'il n'est pas très réussi au début. Alors que le nombre de startups et d'entrepreneurs dans l'espace augmente, les termes "nouvel espace" et "perturbation" sont souvent combinés, parfois avec des attentes exagérées. Pour les acteurs historiques, l'innovation de rupture se produit également lorsqu'ils sont en mesure de réinventer ou d'adapter leurs propres modèles.

Dans le domaine médical, la technologie très avancée du laboratoire orbital pour l'assemblage d'un bras robotisé déporté sur la station spatiale a été appliquée en chirurgie du cerveau. Combiné à l'IRM, l'imagerie par résonance magnétique, ce bras miniaturisé a la précision pour réaliser des opérations délicates jusqu'alors impossibles pour les chirurgiens. Plus de 300 personnes ont déjà bénéficié de cette technologie salvatrice, un bel exemple de biotechnologie médicale directement dérivée de la Station spatiale internationale.

A présent nous pouvons nous demander qu'elles sont les perspectives d'évolutions du New Space. Comment vont évoluer les activités spatiales ? Quels sont les impacts probables de l'écosystème spatial et les acteurs clés, nouveaux ou anciens, industriels ou institutionnels sur les nouvelles tendances en biotechnologie.

Pour la Bank of America, le marché de l'industrie aérospatiale triplera pour atteindre 1,4 billion de dollars d'ici 2030. Alors que la crise sanitaire a durement touché les entreprises du secteur, l'investissement et l'innovation permettront une croissance phénoménale de l'économie spatiale³⁴. Pour analyser cette perspective d'évolution, il est important de démontrer quels sont les nouveaux acteurs qui permettent au New space de gagner en importance.

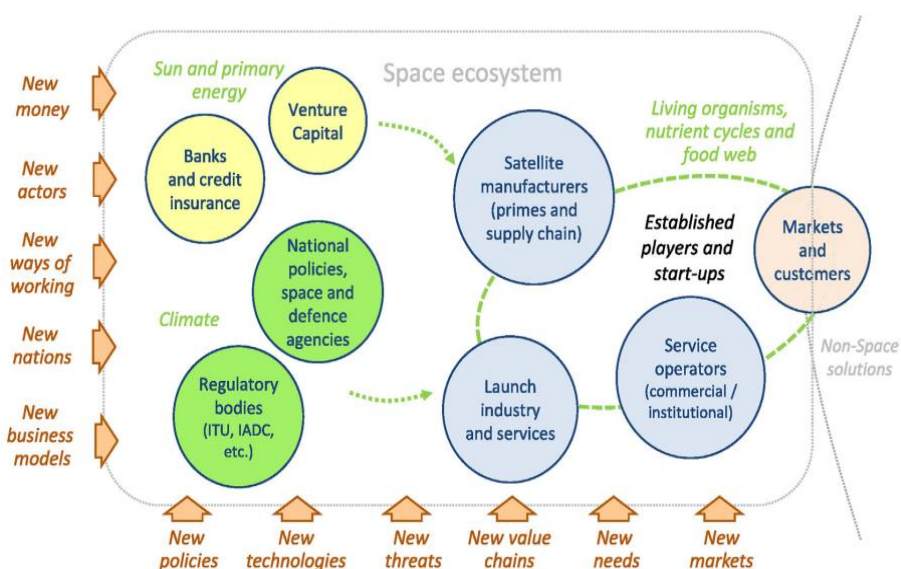


Figure 19: modèle de l'écosystème spatial et les nouvelles tendances qui influencent ses évolutions.

Comme on peut l'observer sur la Figure 19, certains de ces acteurs sont identifiables par des cercles colorés sur le schéma. Cette figure montre dans son ensemble qu'il est essentiel que les parties prenantes actuelles et futures travaillent en collaboration afin d'identifier les meilleures possibilités d'utiliser la station spatiale internationale (=ISS) aujourd'hui pour des activités de R&D qui permettront à l'avenir de créer un marché robuste de la bioproduction dans l'espace. L'ISS a une durée de vie limitée et la quantité de recherches qui peuvent y être envoyées et menées est limitée. Ainsi, les opportunités doivent être classées par ordre de priorité de manière à ce que la valeur économique de la recherche en orbite basse puisse être

clairement démontrée d'autant plus que la station spatiale internationale doit être financée par des acteurs privés à cause de l'arrêt des financements publics.

Parmi ces acteurs privés on y distingue les Launch industry and services qui à l'instar d'Astros (société avec qui j'ai eu l'opportunité de travailler dans le cadre de mon alternance) rationalise des expériences de lancement en prenant en charge tous les aspects de la mission de ses clients, de l'assurance au transport pour optimiser leur temps et réduire leur coûts. D'autre part, on peut distinguer sur la figure ci-dessus un autre acteur majeur qui sont les services operators plus communément appelés CSP pour Commercial service providers (Annexe 3). Les fournisseurs de services commerciaux en français sont des organisations qui développent et exploitent activement des installations qui permettent de réaliser entre autres de la R&D en orbite basse. Les opportunités doivent être classées par ordre de priorité de manière à ce que la valeur économique de la recherche en orbite basse puisse être clairement démontrée, et ce pour accompagner également le passage d'un modèle basé sur des financements publics (fonctionnement actuel de l'ISS) vers des infrastructures et services opérés par des acteurs privés.

Parmi ces acteurs privés on y distingue les Launch industry and services qui à l'instar d'ASTROS (société avec qui j'ai eu l'opportunité de travailler dans le cadre de mon alternance) rationalise des opérations de lancement en prenant en charge tous les aspects de la mission de ses clients, de l'assurance au transport pour optimiser leur temps et réduire leur coûts. D'autre part, on peut distinguer sur la figure ci-dessus un autre acteur majeur qui sont les services operators plus communément appelés CSP pour Commercial Service Providers (Annexe 3). Les fournisseurs de services commerciaux en français sont des organisations qui développent et exploitent activement des installations qui permettent de réaliser des expériences en micropesanteur dans un laboratoire dédié, sur des secteurs variés comme les sciences de la vie, la mécanique des fluides etc. On observe un nombre croissant de fournisseurs de services commerciaux y compris à bord de l'ISS ; cette émergence étant très soutenue depuis plusieurs années par la NASA et plus récemment également par l'ESA, en particulier au travers du programme BSGN (Business Support Growth Network). Les prestataires de services jouent un rôle important dans le développement d'une expérience. Ce développement commence par l'idéation

scientifique et se termine par l'analyse de l'échantillon récupéré. Entre-temps, selon les fournisseurs de services, plusieurs services peuvent être intégrés au contrat avec l'équipe chargée de l'expérience tels que :

- Analyse des besoins du client
- Faisabilité technique
- Développement du projet et du matériel connexe
- Test et qualification avant le vol
- Préparation du lancement
- Opérations en vol
- Analyse après le vol

Pour comprendre plus en détail les offres des prestataires de services, une analyse a été menée par MEDES (=institut de médecine spatiale et de physiologie) qui est l'entreprise au sein duquel j'ai effectué mon alternance. Sur la base de rapports précédents réalisés par l'ESA et MEDES, ainsi que de réunions avec des entreprises spatiales le MEDES a réalisé un tableau (voir Annexe 5) qui répertorie les entreprises européennes prestataires de services, en cours et futures, avec des informations sur leurs services de base, le délai minimum possible pour voler et la gamme de prix. D'autres informations sont disponibles (niveau d'autonomie de la plateforme, capacité de commande, contrôle de la température, etc.) et peuvent être utilisées pour accompagner les prestataires du projet (Annexe 5).

Aujourd'hui les CSP adaptent leurs services aux industriels privés tels que les Biotechs et laboratoires pharmaceutiques qui souhaitent faire usage des techniques spatiales pour développer des solutions de santé innovante notamment grâce à la micropesanteur. Mais quels sont les avantages de la micropesanteur? Avant de répondre à cette interrogation nous allons commencer par expliquer ce qu'est l'environnement spatial.

3.1.2. Environnement spatial et infrastructures

L'environnement spatial fait référence au vaste vide qui occupe la zone en dehors de l'atmosphère ou de la surface de la planète ou autre corps céleste de l'univers. C'est un vide qui contient des particules de faible densité ainsi que des rayonnements électromagnétiques, des champs magnétiques et des neutrinos. Selon notre propre vision de la Terre, l'environnement spatial est défini comme la zone en dehors de l'atmosphère terrestre. Il est également considéré comme une branche de l'astronautique qui traite des conditions spatiales qui peuvent affecter la santé des opérations des engins spatiaux, des astronautes et de tout autre être vivant pendant les vols spatiaux. Un environnement à gravité réduite permet la recherche dans notre cas en biotechnologie par l'absence de contraintes liées au vide, au rayonnement, à la convection, aux forces de cisaillement, à la sédimentation/stratification, aux différences de température, à la pression hydrostatique ect... Ainsi, il existe des différences entre les propriétés des matériaux dans l'espace par rapport aux mêmes matériaux sur la Terre. Ces différences peuvent être exploitées pour produire des techniques de fabrication uniques ou améliorées.

3.1.2.1. Bénéfices de la micropesanteur

La micropesanteur se définit selon la NASA comme : « la condition dans laquelle les personnes ou les objets semblent être en apesanteur. Les effets de la micropesanteur peuvent être observés lorsque des astronautes et des objets flottent dans l'espace ». La micropesanteur peut également être expérimentée d'autres manières. "Micro-" signifie "très petit", donc la micropesanteur fait référence à la condition où la pesanteur semble être très petite. En micropesanteur, les astronautes peuvent flotter dans leur vaisseau spatial - ou à l'extérieur, lors d'une sortie dans l'espace. Les objets lourds se déplacent facilement. Par exemple, les astronautes peuvent déplacer du bout des doigts des équipements pesant des centaines de livres. La micropesanteur est parfois appelée « gravité zéro », mais cela est trompeur.

La micropesanteur impacte de nombreux phénomènes et apporte des changements de propriétés par rapport à ce qui est observé sur Terre. Par exemple, la croissance des structures cristallines est modifiée permettant d'obtenir des échantillons de meilleure qualité que ceux élaborés sur Terre. Des structures 3D

améliorées pourraient avoir un impact positif sur l'administration, la fabrication et le stockage des médicaments. Ainsi dans l'espace, la micropesanteur permet aux matériaux de se dilater sans rencontrer de murs que ce soit à l'échelle micro ou macroscopique, et leur permet de se mélanger uniformément et de se maintenir ensemble sans supports traditionnels. Un ultravide à proximité aide les choses à se former sans impuretés. De plus, en micropesanteur, les cristaux peuvent se développer avec une taille plus importante: par exemple, dans une expérience menée en micropesanteur, la taille moyenne des cristaux fabriqués à partir de protéines était de 6 m³, contre 0,5 m³ sur Terre³⁵. Une fois cultivés, ces cristaux peuvent être analysés pour déterminer la structure 3D de la protéine, pour apporter un nouvel éclairage sur de nouvelles stratégies pour la découverte de médicaments.

En somme, la micropesanteur semble prometteuse pour accélérer la découverte de médicaments.

D'autre part, dans l'espace, les organismes subissent des changements adaptatifs cellulaires et physiologiques systémiques similaires à ceux observés lors du vieillissement normal sur Terre, la principale différence étant que l'adaptation spatiale est accélérée par rapport au vieillissement terrestre³⁶. Ce phénomène de vieillissement réversible une fois les conditions de pesanteur terrestre retrouvées et accéléré lors du voyage dans l'espace, permet de diversifier l'ensemble des outils disponibles pour la modélisation de maladies chroniques liées au vieillissement et à leur traitement, via la découverte de médicaments³⁷.

3.1.2.2. La station spatiale internationale comme plateforme de recherche en micropesanteur

La Station spatiale internationale (ISS) est le symbole des expériences de recherche dans un environnement de micropesanteur. Elle a été le premier laboratoire de micropesanteur de la première moitié du 21^e siècle. L'ISS est la plus grande structure que l'Homme ait construite dans l'espace et reste le projet le plus ambitieux au monde. Son poids est de 455 tonnes et elle mesure 100 m de long pour 80 m de largeur. Sa surface est proche de celle d'un terrain de football (Figure 20)



Figure 20: Station spatiale internationale, comparaison d'artiste (doc. Nasa)

Depuis plus de 20 ans, l'ISS a abrité plus de 240 astronautes provenant de 19 pays qui ont conduit plus de 3000 expériences scientifiques sur des sujets allant de la purification de l'eau et la culture de plantes à la croissance de cristaux de protéine et l'impression 3D de tissu humain, pour un total à ce jour de près de 50,000 heures de recherche fondamentale et appliquée. Les activités de R&D entreprises à bord de l'ISS, ont un intérêt pour l'exploration spatiale mais elles sont tout aussi bénéfiques pour la vie sur Terre.

Aujourd'hui, des entreprises privées proposent des charges utiles pour des expériences à bord de la Station spatiale internationale. Les exemples incluent NanoRacks (États-Unis) offrant des conteneurs NanoLab, Space Tango (États-Unis) offrant Tango Labs, Space Application Services (Belgique) qui fournit des ICE Cubes et ISIS (Pays-Bas) avec les plateformes ISIS CubeSat. Il s'agit de quatre types de conteneurs modulaires plug-and-play expérimentaux dont la taille, la carte de charge utile, le type de connecteur et l'alimentation varient, généralement 1 U (module de recherche CubeSat de 10 cm × 10 cm × 10 cm) ou taille de base de la combinaison modulaire pour accueillir des expériences scientifiques à mener à bord de la Station spatiale internationale. Dans de tels engins, de petites expériences avec des géométries prédéfinies peuvent être connectées à des interfaces standardisées pour partager la puissance, la télémétrie et la gestion thermique.

Les résultats obtenus grâce aux études sur l'ISS devraient à la fois fournir des données pour soutenir les missions de longue durée dans l'espace lointain, par exemple vers Mars, et profiter à la vie sur Terre. Cependant, l'ISS ne devrait fonctionner que jusqu'en 2024, les partenaires discutant d'une éventuelle

prolongation jusqu'en 2028³⁸. Ceci, combiné aux opportunités de vol limitées disponibles et à la tendance générale de la commercialisation de l'espace, a entraîné le développement de plates-formes alternatives en microgravité pour mener des recherches dans l'espace. Les concepteurs d'expériences en microgravité ont travaillé à la résolution de ces problèmes en miniaturisant et en automatisant leurs expériences³⁹.

3.1.2.3. Plates-formes émergentes de microgravité

Alors que les charges utiles orbitales récupérables ont simplifié l'accès à l'ISS, une difficulté inhérente commune à ces dispositifs est un besoin dans l'opération habitée contraignante par les astronautes. De plus, seules les agences spatiales gouvernementales ont accès à ces recherches. En conséquence, la recherche en microgravité sur la Station spatiale internationale est coûteuse et associée à une longue liste d'attente, de la conception expérimentale à l'achèvement. Cela a poussé de nouveaux acteurs à réfléchir plus loin et à dissocier la recherche en microgravité de longue durée des vols spatiaux habités, en pilotant simplement des expériences en microgravité sur des satellites automatiques autonomes. Un exemple illustratif est la petite plate-forme de laboratoire de microgravité sans pilote, autonome et télécommandée développée par la société suisse-israélienne SpacePharma, décrite ci-dessous.

L'approche de SpacePharma consiste à simplifier le processus complexe d'envoi d'expériences dans l'espace en fournissant des plateformes de laboratoire de microgravité complémentaires ou alternatives qui ne nécessitent pas d'intervention humaine, les rendant plus accessibles, abordables et fiables. Ces systèmes de laboratoire de microgravité miniaturisés et de pointe fonctionnent de manière indépendante à l'aide de nanosatellites, permettant aux scientifiques de contrôler eux-mêmes les expériences sur le terrain. Ces plateformes permettent aux chercheurs de

réaliser des expériences fiables, reproductibles et calibrées.

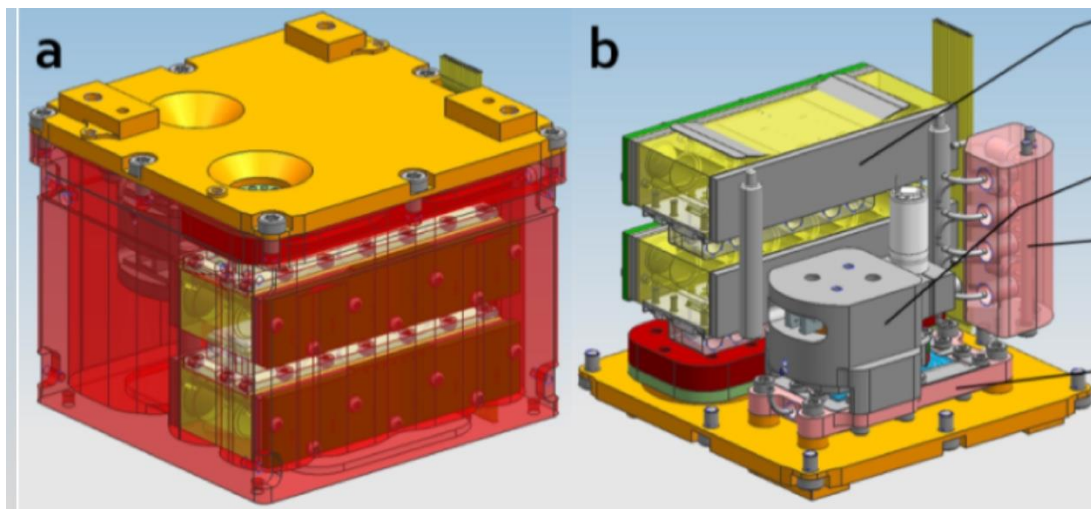


Figure 21: Plateformes de laboratoire de microgravité autonomes télécommandées pour la recherche de médicaments dans l'espace

A titre informatif, La première plate-forme de microgravité (SPmgLab) qui a été développée se compose de trois unités CubeSat, une pour le module de service et deux pour le laboratoire proprement dit dans des dimensions totales de $30 \times 10 \times 10$ cm (Figure 21). L'ensemble du laboratoire spatial en microgravité est placé dans une boîte atmosphérique pressurisée (Figure 21a).

Plus concrètement voici un exemple d'utilisation de ces cubsats pour la recherche scientifique :

La NASA Ames a un programme CubeSat biomédical très réussi et très médiatisé et la société suisse-israélienne SpacePharma a deux lancements réussis de CubeSat (DIDO2 et 3) en plus d'autres charges utiles hébergées par l'ISS qui valident davantage la biotechnologie basée sur les cubes⁴⁰. L'Agence spatiale européenne prévoit également de développer des CubeSats et des charges utiles biomédicales, en adaptant une partie des missions Ames de la NASA avec leur héritage de bio-charges utiles du programme Foton. Enfin, la start-up SpaceForge vise à inclure la production pharmaceutique dans son portefeuille de fabrication en orbite à l'aide de CubeSats⁴¹.

3.2. LES APPORTS POSSIBLES DU SPATIAL POUR LES BIOTECHNOLOGIES

3.2.1. Les principaux domaines de recherche pour les biotechs en micropesantier

Pour rappel, les biotechnologies au travers de la bioproduction ont pour principale objectif de produire des produits biopharmaceutiques qui sont des traitements pour diverses pathologies telles que le cancer, les maladies métaboliques, infectieuses ou immunitaires. Parmi cette grande variété de produits thérapeutiques biologiques, l'évaluation du marché montre que les domaines d'intervention suivants sont en tête en termes d'investissements, de R&D, de ventes actuelles et de croissance future des ventes. C'est en ce sens, que les travaux de recherches en orbite priorisent les domaines suivants :

-Ingénierie tissulaire et médecine régénérative

Les domaines de l'ingénierie tissulaire et de la médecine régénérative promettent d'avoir un impact sur la santé humaine⁴². La recherche en médecine régénérative visant à améliorer la santé et la longévité utilise des puces tissulaires et des installations de bioproduction pour relever des défis plus importants dans des applications du monde réel. L'ingénierie tissulaire a de nombreuses applications, mais comprend souvent la croissance tissulaire ressemblant à ceux des corps pour simuler et étudier les maladies humaines, permettre des tests de dépistage de médicaments plus précis et personnalisés ou faire progresser la recherche sur la croissance des organes afin de faire face par exemple à la pénurie d'organes transplantés⁴³.

-cellules souches

Les cellules souches sont très prometteuses pour leur utilisation dans des applications thérapeutiques et comme outils de recherche⁴⁴. Les cellules souches ne se développent pas bien dans les cultures cellulaires bidimensionnelles standard, car cet environnement diffère considérablement des conditions dans lesquelles les cellules

se développent dans le corps. Les conditions de microgravité permettent une croissance cellulaire tridimensionnelle qui récapitule plus fidèlement la croissance cellulaire dans le corps humain. Ainsi, la microgravité peut fournir un environnement amélioré pour la croissance et l'expansion des cellules souches⁴⁵. En thérapie, les cellules souches ont été utilisées pour traiter des patients atteints de cancers qui affectent le sang ou le système immunitaire, comme les leucémies et les lymphomes⁴⁶. De plus, de nombreuses études sont actuellement en cours pour tester l'efficacité et l'innocuité des cellules souches dans le traitement des troubles neurologiques, des maladies auto-immunes et des lésions osseuses et cutanées⁴⁷.

- Organoïdes et systèmes microphysiologiques (=MPS)

Les organoïdes et les systèmes microphysiologiques multicellulaires 3D combinent les progrès des matériaux microfabriqués, de l'ingénierie tissulaire et de la biologie cellulaire pour reproduire plus précisément la fonction des tissus et des organes que les cellules 2D standard⁴⁸.

Les techniques de culture cellulaire aident les chercheurs à comprendre les réseaux génétiques et réglementaires sous-jacents au sein des cellules, mais cette approche réductionniste a des limites pour saisir la complexité et la connectivité des systèmes biologiques. Le développement et l'ingénierie des systèmes microphysiologiques (MPS), mieux connus sous le nom de "tissu sur puce", commencent à intégrer la complexité dans les systèmes in vitro, élargissant ainsi les capacités de recherche et occupant des créneaux importants en tant que modèles de système. Ce sont des plates-formes 3D conçues pour soutenir les tissus et cellules humains vivants, modéliser avec précision la structure et la fonction des organes humains tels que les poumons, les os, la peau, le cœur et les muscles squelettiques, et simuler les conditions dans lesquelles les cellules se développent dans le corps humain⁴⁹. Certaines conceptions de puces ont plusieurs tissus avec des topologies spécifiques pour tester les interactions entre ces tissus. Ces puces sont plus précises sur le plan physiologique que les cultures 2D monocouches et peuvent être utilisées pour effectuer des expériences inappropriées ou difficiles à étudier sur des animaux entiers ou des humains, telles que l'inoculation d'agents pathogènes et la signalisation

inter-organes. En plus de faire progresser la découverte de la recherche, ces nouvelles plateformes pourraient également faciliter le dépistage, la découverte et les tests de médicaments pour une variété de conditions humaines. En Annexe 3, un protocole général de recherche sur les organoïdes est présenté ce qui permet de mieux visualiser les différentes étapes de recherche sur les organoïdes.

Enfin, des efforts considérables sont déployés pour étendre cette technologie dans l'espace. Non seulement les MPS présentent des avantages dans la recherche biologique et le développement de médicaments, mais la taille compacte et l'automatisation des puces en font des outils adaptés à la station spatiale⁵⁰. De plus, MPS peut capturer les changements physiologiques et cellulaires induits par la microgravité, tels que le vieillissement accéléré et le dysfonctionnement immunitaire, ce qui élargit l'ensemble d'outils disponibles pour explorer des questions plus mécanistes qui nous aideront à mieux comprendre la biologie, la progression de la maladie ou les effets des médicaments⁵¹.

- Bioimpression 3D

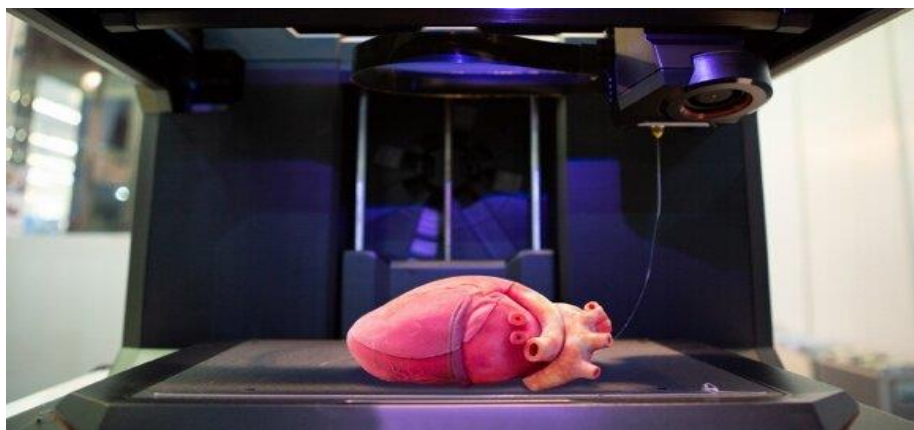


Figure 22: Bioimpression 3D d'un cœur humain en condition de micropesanteur

La bio-impression 3D commence par un modèle virtuel de tissu, qui est ensuite transformé en tissu vivant et fonctionnel à l'aide de techniques de fabrication additive. Il s'agit d'utiliser des bio-encres déposées en couches successives pour construire des structures tissulaires. Les bioencres sont constituées de biomatériaux hydrogel qui agissent comme des échafaudages 3D qui sont soit mélangés avec des

cellules, soit forment un substrat sur lequel les cellules peuvent êtreensemencées. En plus de leurs composants structurels, les bio-encres sont composées de composants essentiels de la matrice extracellulaire qui aident les cellules à adhérer, proliférer et se différencier pour créer des tissus 3D. Les améliorations des techniques de bio-impression ont abouti à la création de tissus plus épais et plus complexes pouvant incorporer des canaux vasculaires pour maintenir la viabilité des tissus. Récemment, la bio-impression 3D a été de plus en plus utilisée pour le développement et les tests de médicaments. À l'avenir, avec le développement de tissus imprimés en 3D tels que les greffes de peau, les greffes osseuses et même l'impression 3D d'organes entiers pour la transplantation, la bio-impression pourrait devenir une aubaine pour la médecine régénérative.

La microgravité peut être un environnement idéal pour la bioimpression 3D de structures tissulaires. Sur Terre, les bio-encres doivent conserver une structure 3D qui résiste à la gravité, ce qui nécessite souvent des matériaux à viscosité plus élevée. Cependant, les bio-encres à viscosité plus élevée peuvent avoir un impact négatif sur la biologie et la survie des cellules pendant l'impression. Ainsi, les conditions de microgravité peuvent fournir un environnement dans lequel des bio-encres à faible viscosité peuvent être utilisées tout en conservant des structures 3D.

3.2.2. R&D en micropesanteur : pour les biotechs & industries pharmaceutiques

3.2.2.1. *Opportunités pour les Biotechs & Pharmas*

Comme décrit ci-dessus, l'espace pourrait apporter des avantages pour la médecine régénérative, ce qui pourrait améliorer la possibilité d'un renouvellement symétrique des cellules souches en micropesanteur. De même, la bio-impression tridimensionnelle (3D) et la croissance de tissus humains 3D peuvent être plus avantageuses dans un environnement de micropesanteur, car l'environnement permet des géométries et des réseaux plus complexes, ce qui donne des produits plus pertinents sur le plan physiologique. La micropesanteur a également prouvé sa valeur pour la cristallisation des protéines, permettant à des cristaux plus gros et mieux organisés de se développer par rapport à la Terre⁵².

Comme nous l'avons démontré dans la première partie, la biotechnologie a produit des percées sans précédent. Par exemple, la publication de la première séquence complète du génome humain a déclenché une révolution dans l'industrie des sciences de la vie et lancé le domaine de la génomique⁵³. La capacité d'induire des cellules souches pluripotentes à partir de cellules somatiques (peau) a lancé la médecine régénérative.⁵⁴ La création de la première molécule d'ADN artificiel a jeté les bases de la génomique synthétique.⁵⁵ La trachée dérivée de cellules souches puis transplantée chez un receveur humain a lancé le domaine de la bio-impression 3D⁵⁶. Les progrès de la technologie de séquençage de nouvelle génération ont réduit le coût du séquençage et ouvert la porte à la médecine personnalisée ainsi qu'à la génomique grand public⁵⁷. L'immunothérapie a conduit à des avancées significatives dans les traitements contre le cancer⁵⁸. L'avancée rapide du séquençage unicellulaire et de la technologie « omique » spatiale granularise davantage la génétique moléculaire⁵⁹. Les progrès de la biologie de l'ARN ont abouti à des vaccins à ARN et au développement le plus rapide jamais enregistré d'un traitement clinique approuvé pour la consommation humaine⁶⁰.

Cette liste non exhaustive vise à illustrer le domaine important et en évolution rapide de la biotechnologie, selon sa trajectoire d'innovation. Bien que ces inventions soient originaires de la Terre, l'environnement spatial en apesanteur pourrait être utilisé (1) comme un outil pour développer ou améliorer davantage les produits et procédés pour ces applications terrestres, ou (2) pour la fabrication de plates-formes pour des capacités de production continue.

Par exemple, si la croissance des cristaux dans l'espace est plus bénéfique, la fabrication à grande échelle des cristaux dans l'espace peut être une meilleure alternative. De même, si le renouvellement symétrique des cellules souches est la norme dans un environnement en apesanteur, alors sûrement l'expansion des cellules souches dans l'espace peut être une meilleure alternative. Enfin, si la fabrication couche par couche de couches minces pour les implants rétiniens conduit à un produit de meilleure qualité parce que la sédimentation et les courants de convection

entraînés par la gravité sont éliminés, alors peut-être que l'espace est une meilleure alternative à la fabrication terrestre. D'autres domaines tels que la beauté et soins personnels ainsi que la nutrition sont devenus des domaines prometteurs pour les opportunités spatiales. Bien qu'ils ne rentrent pas dans le cadre de cette thèse, il faut savoir que les soins de la peau devraient représenter plus de 34 % (208 milliards de dollars) des revenus de l'industrie d'ici 2025. Quant à elle, l'industrie de la nutrition humaine vaut environ 10 000 milliards de dollars. Dans ce segment, les nutraceutiques - tout produit dérivé de l'alimentation qui offre des avantages pour la santé en plus de la nutrition de base - devraient valoir 17 milliards de dollars d'ici 2025³⁵.

3.2.2.2. Les grands défis

Bien que la recherche et le développement spatiaux se déroulent de la meilleure de façon, les progrès peuvent être lents. En fait, bon nombre des défis sont d'ordre logistique. Tout d'abord il faut savoir qu'il n'y a que six astronautes à bord de l'ISS ; le temps qu'ils peuvent consacrer aux travaux expérimentaux est donc limité et les tâches de laboratoire de base, comme le pipetage et le déplacement des réactifs restent difficiles en micropesanteur. C'est en partie la raison pour laquelle les sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques embauchent des sociétés spécialisées dans l'automatisation des expériences scientifiques et les conditionnent dans des "laboratoires cubiques" comme décrit précédemment. Ils sont pilotables et peuvent être simplement activés par les astronautes pour permettre à l'expérience de se dérouler de façon autonome. L'inconvénient de ces arrangements est que les chercheurs sont souvent limités à une expérience à la fois et que les résultats peuvent prendre beaucoup de temps à arriver.

Malgré les nombreux défis et nuances de l'environnement spatial, il existe néanmoins quelques solutions potentielles qui pourraient aider à fournir des domaines d'amélioration pour la R&D actuelle. Ces solutions peuvent être mises en œuvre seules, tandis que d'autres peuvent être combinées. Nous pouvons ainsi classer les différentes perspective interdisciplinaires en trois grandes catégories :

- Amélioration des formulations pharmaceutiques,
- Stockage et le conditionnement des produits pharmaceutiques,

- fabrication de produits thérapeutiques in situ

3.2.2.3. *Impact sur la trajectoire technologique des biotechnologies*

Pour rappel, deux trajectoires ont marqué la révolution biotechnologique. La première trajectoire technologique des biotechnologies a abouti à la création de nouveaux procédés et la deuxième à la création de nouveaux médicaments. La biotechnologie actuelle se veut de faire converger ces deux trajectoires pour favoriser l'innovation (Figure 23).



Figure 23: Schéma simplifié des trajectoires technologique des biotechnologies

Or, si on se réfère à l'analyse des deux sous-sections précédentes, les 3 grandes catégories qui régissent les différentes perspectives interdisciplinaires du spatial pour la R&D actuelle sont :

- L'amélioration des formulations pharmaceutiques,
- Le stockage et le conditionnement des produits pharmaceutiques,
- La fabrication de produits thérapeutiques in situ

On observe que l'environnement spatial, et qui plus est, la micropesanteur peut s'implémenter dans la convergence de ces deux trajectoires en contribuant à l'élaboration de nouveaux procédés et/ou de nouveaux médicaments.

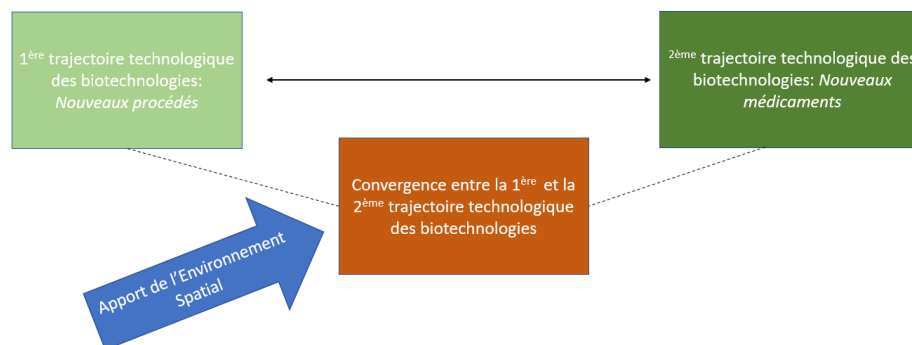


Figure 24: Schéma simplifié des trajectoires technologiques des biotechnologies intégrant l'environnement spatial

A partir de ce postulat, si on reprend le concept de trajectoire technologique initié par Dosi, l'environnement spatial et son fort potentiel novateur peut répondre aux besoins des différentes phases de trajectoire technologique (Figure 1). En effet, les bénéfices de la micropesanteur peuvent permettre une intense innovation et optimisation en phase initiale. À partir de là, les innovations étape par étape se poursuivent au fur et à mesure que le marché se développe pour améliorer la qualité du produit, la productivité du processus et la position du producteur sur le marché. Une fois que le processus a atteint son summum dans la maturité les «améliorations» pourront adopter la forme de modèles successifs en faveur du secteur des biotechs.

3.3. CAS D'APPLICATION

3.3.1. Intégration du spatial dans une approche de R&D industrielle

3.3.1.1. *Projet Business in Space Growth Network*

Afin de stimuler de nouvelles activités, l'ESA met en place le Business in Space Growth Network (BSGN).

Le BSGN vise à intensifier la collaboration et l'engagement de nouveaux acteurs pour développer des produits et services innovants grâce à l'argument de vente unique de l'espace sur les marchés verticaux terrestres et, en fin de compte, pour amener les clients aux fournisseurs de l'espace.

Le BSGN a créé une offre de services complète allant de la promotion (webinaires éducatifs, notamment à l'intention des entités non spatiales) à

l'incubation d'entreprises et de projets (par le biais d'appels à propositions ouverts et de liens avec les BIC de l'ESA, incubateurs locaux affiliés à l'ESA), en passant par la mise en place d'une plateforme numérique unique et donc la création d'un écosystème d'utilisateurs et de fournisseurs, sans oublier l'aide à la recherche de sources de financement durables. Pour réaliser au mieux ce programme, le partenaire gestionnaire est un consortium composé de MEDES, l'institut de médecine et de physiologie spatiales (FR) et de France Biotech (FR), l'association professionnelle française des sociétés de biotechnologie/pharma, avec l'aide de consultants bien choisis, pour développer un programme de stimulation du marché destiné au marché de la bioproduction en France (principalement) et, à terme, en Europe.

L'objectif de ce programme est de créer et d'exploiter un instrument d'attraction du marché dans le but de développer des services commerciaux basés sur LEO répondant aux défis spécifiques de l'industrie de la bioproduction.

La **phase I** sert à confirmer la direction prise par le consortium, à préfigurer le cadre de l'instrument d'attraction du marché et à lancer un programme pré-opérationnel. La phase I sera considérée comme réussie si le portefeuille de projets et le fonds de programme sont garantis, avec un pré engagement financier de tiers d'au moins 1 000 000 euros.

La **phase 2** soutiendra la mise en œuvre des projets en vol et la diffusion des résultats, et servira de précurseur à d'autres entités non spatiales qui s'engageront dans cette activité.

La **phase 3** correspond à la phase de routine du programme, presque auto-alimentée par un flux continu de parties prenantes et des processus fluides pour lancer, affiner et convertir les idées en projets commerciaux. Le programme BSGN devient une offre de service naturelle intégrée à la stratégie d'innovation du partenaire gestionnaire, tout en maximisant le financement par des tiers.

3.3.1.2. Modèle d'engagement du projet

Nous allons à présent décrire la stratégie du modèle d'engagement du programme qui sera mis en œuvre dans la première phase du programme BSGN Life Sciences Industry Accelerator pour rassembler un portefeuille de projets et d'investisseurs. Pour intégrer le BSGN Life Sciences Industry Accelerator en tant que partie prenante naturelle des sciences de la vie, la stratégie consiste à :

- Créer un partenariat avec les pôles européens d'innovation en sciences du vivant
- Embarquer des leaders d'opinion (KOL) pour qu'ils agissent en tant que multiplicateurs dans leurs réseaux respectifs.
- Créer un conseil consultatif composé d'experts reconnus dans le domaine des sciences de la vie et de l'industrie spatiale.

Grâce à cette communauté, l'accélérateur industriel des sciences de la vie du BSGN sera en mesure de mieux impliquer les investisseurs potentiels et les fournisseurs de projets. Comme le souligne un des livrables du projet BSGN intitulé Market Assessment - D1 auquel j'ai contribué à la rédaction, le Royaume-Uni, l'Allemagne et la France sont des pays leaders dans le développement des biomolécules. Par conséquent, pour la première phase du programme BSGN, l'accélérateur industriel des sciences de la vie a décidé d'axer fortement sa stratégie d'engagement sur ces pays tactiques.

L'accélérateur industriel BSGN pour les sciences de la vie rassemble un large éventail de parties prenantes qui forment une communauté forte qui contribuera à favoriser l'innovation pour l'industrie des sciences de la vie en utilisant des plateformes spatiales commerciales.

Etant donné que le programme est en cours de lancement et par soucis de confidentialité vis-à-vis des parties prenantes que nous engageons actuellement. Nous allons décrire dans la partie qui suit, un exemple concret d'un cas réalisé entre une Big pharma (Merck ®) et l'ISS national Lab qui comme décrit plus haut est une plate-forme de recherche unique en micropesanteur disponible pour les chercheurs américains de petites entreprises, d'instituts de recherche, d'entreprises du Fortune

500, d'agences gouvernementales et autres, tous intéressés à tirer parti de la micropesanteur pour résoudre des problèmes complexes sur Terre.

3.3.2. Un succès d'utilisation du spatial par Merck®



Figure 25: L'astronaute de la NASA Thomas Pesquet retire le matériel de l'installation de cristallisation des protéines de l'incubateur de l'ISS pour l'enquête de Merck

CRÉDIT MÉDIA : Image reproduite avec l'aimable autorisation de la NASA

Le groupe Merck, communément appelé Merck, est une société technologique multinationale allemande dont le siège est à Darmstadt et qui compte environ 60 000 employés opérant dans 66 pays. Le groupe se compose d'environ 250 sociétés, la société principale est Merck & Co. d'Allemagne. La société est divisée en trois secteurs d'activité : Santé, Sciences de la vie et Électronique. Fondée en 1668, Merck & Co. est la plus ancienne société chimique et pharmaceutique au monde en activité continue et l'une des plus grandes sociétés pharmaceutiques au monde.

Merck s'associe à la communauté scientifique mondiale pour fournir des solutions infinies aux problèmes les plus difficiles des sciences de la vie. Leurs outils, services et plateformes numériques permettent aux scientifiques et aux ingénieurs à chaque étape de fournir plus rapidement des thérapies révolutionnaires.

Aujourd'hui, une équipe de chercheurs des laboratoires de recherche Merck, dirigée par le chercheur principal Paul Reichert, a publié les résultats de leurs études de cristallisation au Laboratoire national de la Station spatiale internationale (ISS)

dans la revue Nature Microgravity. L'équipe a utilisé des conditions de micropesanteur pour identifier les variables clés dans le processus de cristallisation de l'anticorps monoclonal thérapeutique (mAb) pembrolizumab de Merck, qui est utilisé pour traiter une variété de cancers. Les résultats pourraient permettre d'améliorer la fabrication, le stockage et la livraison des médicaments, de réduire les coûts et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal utilisé pour traiter les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique et la progression de la maladie après ipilimumab et, si la mutation BRAF V600 est positive, un inhibiteur de BRAF. Il est également utilisé pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC), le lymphome de Hodgkin classique (cHL) et le carcinome urothélial (UC).



Figure 26: Nom générique : pembrolizumab ; Nom de marque : Keytruda®

En cristallisant le pembrolizumab dans des conditions de micropesanteur où la sédimentation et les courants de convection sont minimisés, les chercheurs de Merck ont pu déterminer les conditions dans lesquelles les suspensions cristallines étaient produites et de convection sont minimisés, les chercheurs de Merck ont pu identifier les conditions produisant des suspensions cristallines de taille et de distribution de particules monomodales homogènes.

De plus, la suspension cristalline produite en micropesanteur était moins visqueuse et plus homogène que le témoin au sol.

L'équipe de recherche de Merck a pu appliquer les résultats de leurs expériences de vol spatial à un processus au sol pour produire du pembrolizumab afin d'obtenir une suspension cristalline homogène avec des propriétés qui permettent l'administration de médicaments par injection sous-cutanée plutôt que par administration intraveineuse locale. La production sur le terrain de suspensions cristallines homogènes est également importante pour la purification des médicaments et le stockage des mAb thérapeutiques tels que le pembrolizumab.

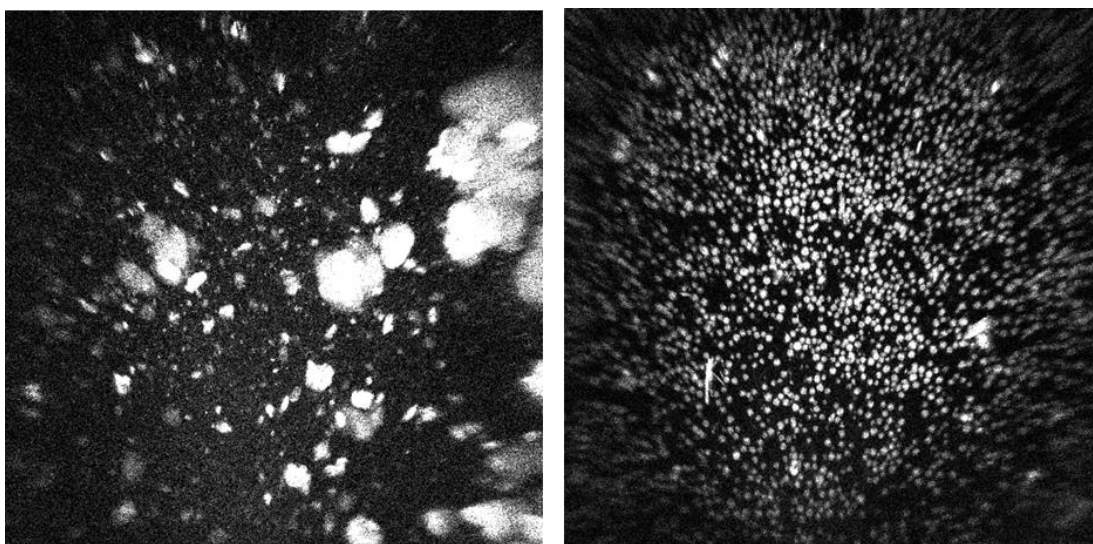


Figure 27: Imagerie UV d'un échantillon de contrôle au sol (à gauche) et d'un échantillon de vol spatial (à droite) de l'enquête de Merck, montrant clairement la taille et la distribution beaucoup plus uniformes des cristaux cultivés en micropesanteur.

CRÉDIT MÉDIA : Image reproduite avec l'aimable autorisation de Merck

3.3.2.1. Identification des processus de cristallisation pour les anticorps monoclonaux

Le mAb thérapeutique Keytruda® (pembrolizumab) est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement de plusieurs types de cancer. Ces dernières années, de plus en plus d'anticorps monoclonaux thérapeutiques ont été utilisés non seulement pour traiter le cancer mais également les maladies cardiovasculaires, métaboliques et neurologiques.

Cependant, le processus de fabrication actuel pour produire des thérapies mAb est complexe et la purification implique plusieurs étapes de chromatographie, un processus coûteux et long. De plus, la formulation finale des mAb nécessite une réfrigération, ce qui limite la durée de conservation du médicament et affecte les coûts. En outre, la méthode d'administration typique de la thérapie mAb est la perfusion intraveineuse en milieu hospitalier, qui prend des heures et nécessite souvent une implantation chirurgicale dans un orifice sous-cutané.

La capacité à produire des suspensions cristallines concentrées hautement homogènes et stables de mAbs résout ces problèmes. La cristallisation permettra un processus de purification plus rapide et moins cher, et les produits médicamenteux pouvant être reconstitués à température ambiante réduiront non seulement les coûts de production, mais serait également bénéfique dans les régions du monde où la réfrigération est limitée.

De plus, la cristallisation permettra la production de produits médicamenteux plus concentrés et moins visqueux pouvant être administrés par injection sous-cutanée au cabinet du médecin local selon un schéma posologique moins fréquent, améliorant ainsi la qualité de vie des patients et des soignants.

Les procédés de cristallisation sont couramment utilisés pour fabriquer de petites molécules et de petites protéines thérapeutiques. Cependant, en raison de la grande taille et de la structure flexible des produits biopharmaceutiques tels que les mAb, il est difficile de déterminer le processus de cristallisation optimal. Sur la base des résultats de ces études précédentes, Merck a tenté d'examiner la production de suspensions de cristallisation mAb en utilisant des conditions de micropesanteur au Laboratoire national de la Station spatiale internationale.

3.3.2.2. Produire des suspensions cristallines uniformes dans l'espace et sur Terre

L'enquête de Merck a été lancée sur la Station spatiale internationale lors de la dixième mission de service de réapprovisionnement commercial de SpaceX en février 2017 pour comprendre les variables clés affectant la cristallisation du mAb et pour identifier les conditions qui améliorent la cristallisation du pembrolizumab.

Conformément à l'interféron alpha trouvé dans les études précédentes de la navette spatiale Merck, les expériences du laboratoire national ISS de la société ont produit une population monomodale uniforme de particules cristallines de mAb. En revanche, des expériences contrôlées au sol ont produit des suspensions cristallines avec des tailles et des distributions de particules bimodales hétérogènes.

De plus, les suspensions de cristallisation concentrées produites dans les expériences de vol spatial se sont déposées plus uniformément et étaient moins visqueuses que les témoins au sol comparables, ce qui est important dans la formulation du pembrolizumab en injection sous-cutanée pour assurer le bon écoulement du médicament à travers une seringue.



Figure 28: Paul Reichert prépare le matériel de l'installation de cristallisation des protéines avant le lancement sur SpaceX CRS-10

Grâce à leurs recherches au Laboratoire national de la Station spatiale internationale, les chercheurs de Merck ont déterminé que la sédimentation et les gradients de température jouaient un rôle essentiel dans la production de suspensions cristallines homogènes de pembrolizumab, et ont appliqué ces découvertes au processus terrestre. En utilisant un mélangeur rotatif pour réduire la décantation et les gradients de température pour induire la nucléation et contrôler la cristallisation, l'équipe de recherche a réussi à reproduire une suspension cristalline homogène dans des expériences au sol.

Ces découvertes pourraient non seulement améliorer la fabrication, le stockage et la livraison du pembrolizumab, mais pourraient également conduire à des avancées importantes dans d'autres médicaments mAb pour traiter une variété de maladies qui affectent les gens sur Terre.

4. CONCLUSION

Le marché des biotechnologies présente un intérêt prometteur pour le développement de thérapies innovantes en raison de la trajectoire d'innovation technologique du secteur ainsi que du soutien important des acteurs publics et des financeurs privés. L'importance de la santé et de l'innovation médicale est un moteur essentiel pour innover en biotechnologie. Ce secteur en plein développement, permet d'explorer de nouveaux domaines d'application, que ce soit dans l'industrie, la santé ou l'agriculture. Sortie des laboratoires, cette utilisation des organismes vivants est aujourd'hui la clé de l'innovation.

L'espace est un environnement dans lequel plusieurs phénomènes peuvent être observés : la micropesanteur et les conditions extrêmes de l'espace. Pour le marché des biotechs, la micropesanteur est le paramètre le plus précieux car elle rassemble des propriétés physiques et chimiques uniques qui ne sont pas reproductibles sur Terre sur une longue durée. L'objectif de cette thèse en regard des questions de recherche proposées en introduction, a été de comprendre les principales possibilités pour le secteur des biotechnologies dans un tel environnement. Cela en mettant en évidence les cibles, c'est-à-dire les points forts qui répondent aux principaux enjeux et tendances actuelles des biotechnologies : la découverte et l'amélioration des produits biopharmaceutiques, la modélisation des maladies associées, les technologies et les outils sur lesquels s'appuie le secteur et enfin les principaux processus impliqués dans la bioproduction afin de parcourir l'ensemble de la chaîne de valeur. Une dernière partie s'ouvre sur un cas d'usage qui peut nous intéresser à comprendre le cheminement d'intégration d'un processus de R&D pharmaceutique dans un environnement de micropesanteur, reproductible au sein du projet BSGN. Ce projet sur lequel je travaille est en cours de lancement mais s'inscrit parfaitement dans le nouveau mouvement qu'est le New Space.

Toutefois, le principal obstacle de l'intérêt de l'environnement spatial pour des innovations en biotechnologie est le manque de sensibilisation aux applications spatiales et de micropesanteur de la part des entreprises de biotechnologie, des CDMO et des grandes entreprises pharmaceutiques. Les idées préconçues de la part

de ces derniers, comme les coûts ou le fait que la recherche fondamentale soit le seul type de recherche effectué dans le domaine spatial, constituent un obstacle important. Les questions réglementaires telles que la reproductibilité sont également essentielles, d'autant plus que le secteur est fortement réglementé. Il y a donc un fort besoin d'informer plus largement l'écosystème de la santé sur les avantages de la R&D et de la fabrication dans l'espace. Il est également essentiel, pour le succès des innovations à venir entre ces deux écosystèmes, de soutenir et de former les prospects potentiels afin qu'ils comprennent mieux comment le programme BSGN par exemple pourrait être intéressant pour eux. Les entreprises devraient également être en mesure de démontrer un retour sur investissement clair à leurs actionnaires, les délais et les coûts étant plus clairement définis.

L'évaluation du marché en ce qui concerne les possibilités offertes par la micropesanteur nous a conduit à identifier plusieurs domaines d'intérêt. Ces domaines concernent aussi bien certains marchés terrestres directs (anticorps et autres protéines thérapeutiques, vaccins) que des domaines techniques essentiels aux biotechnologies pour atteindre les marchés mentionnés précédemment (vecteurs de thérapie génique, thérapie cellulaire).

Dans les années à venir, les expériences et les installations de l'ISS seront de plus en plus exploitées par le secteur privé. Certaines entreprises ont déjà conduit des travaux de R&D au sein de la station au travers du ISS National Lab Américain. De plus, un nombre croissant de partenaires de mise en œuvre du laboratoire national de l'ISS fournissent des services commerciaux liés au développement de la charge utile à l'appui des enquêtes scientifiques, et un sous-ensemble de ces partenaires (CSP) possède et exploite des installations commerciales sur l'ISS.

Cette thèse a donc permis de mettre en avant le principal argument de vente unique qu'est la micropesanteur pour le secteur des biotechnologies. Elle a également décrit la grande variété de fournisseurs de services permettant l'accès aux plateformes LEO en Europe et dans le reste du monde, sur la base des domaines d'intérêt identifiés, des enquêtes qualitatives, des atouts de la microgravité pour ces domaines et de l'offre des prestataires de services disponibles (Annexe 4), ainsi que d'une matrice de la demande à l'offre (Annexe 5).

Il est donc clair au vu de ce que nous avons démontré au cours de la thèse, que dans les années à venir le spatial pourra s'inscrire dans la trajectoire d'innovation des biotechnologies. C'est pourquoi nous pouvons affirmer que l'expérimentation en micropesanteur pourrait résoudre les défis scientifiques de nombreux domaines des sciences de la vie ou du secteur médical tels que le diagnostic, la pharmacie, la découverte de médicaments, la biotechnologie et la médecine en général qui peuvent *in fine* changer fondamentalement notre façon de vivre.

Il va sans dire « que lorsque l'on arrivera à avoir un laboratoire automatisé et qu'on aura plus besoin de l'astronaute [...] là oui on s'inscrira pleinement dans cette trajectoire d'innovation des biotechnologies. Cela sera en fait comme une CRO mais dans l'espace, je pense que d'ici 10 ans la réponse est oui ! » (L.Compagnolo, communication personnelle, 28 juillet 2022)

5. BIBLIOGRAPHIE

5.1. BIBLIOGRAPHIE GENERALE

- (1) Demirel, P.; Mazzucato, M. Innovation and Firm Growth: Is R&D Worth It? *Ind. Innov.* **2012**, *19* (1), 45–62. <https://doi.org/10.1080/13662716.2012.649057>.
- (2) Hagedoorn, J. Understanding the Rationale of Strategic Technology Partnering: Interorganizational Modes of Cooperation and Sectoral Differences. *Strateg. Manag. J.* **1993**, *14* (5), 371–385. <https://doi.org/10.1002/smj.4250140505>.
- (3) Casper, S.; Mataves, C. Institutional Frameworks and Innovation in the German and UK Pharmaceutical Industry. *Res. Policy* **2003**, *32* (10), 1865–1879. [https://doi.org/10.1016/S0048-7333\(03\)00082-9](https://doi.org/10.1016/S0048-7333(03)00082-9).
- (4) Casper, S.; Mataves, C. Institutional Frameworks and Innovation in the German and UK Pharmaceutical Industry. *Res. Policy* **2003**, *32* (10), 1865–1879. [https://doi.org/10.1016/S0048-7333\(03\)00082-9](https://doi.org/10.1016/S0048-7333(03)00082-9).
- (5) Pérez, C. Changement technologique et opportunités de développement, une cible mouvante. *Rev. CEPAL* **23**.
- (6) Walsh, G. Biopharmaceutical Benchmarks 2014. *Nat. Biotechnol.* **2014**, *32* (10), 992–1000. <https://doi.org/10.1038/nbt.3040>.
- (7) Medicine, I. of. *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public*; 2006. <https://doi.org/10.17226/11750>.
- (8) Kumar, N.; Hendriks, B. S.; Janes, K. A.; de Graaf, D.; Lauffenburger, D. A. Applying Computational Modeling to Drug Discovery and Development. *Drug Discov. Today* **2006**, *11* (17), 806–811. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.07.010>.
- (9) Plan-Competences-Biotech-2025-Rapport-Final-Version-Complete.Pdf.
- (10) *Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé)* · Inserm, *La science pour la santé*. Inserm. <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/> (accessed 2022-08-13).
- (11) *Research and Development in the Pharmaceutical Industry | Congressional Budget Office*. <https://www.cbo.gov/publication/57126> (accessed 2022-07-27).
- (12) 2020-Annual-Report.Pdf.
- (13) Ar20e.Pdf.
- (14) Novartis-Annual-Review-2020-Low-Res-En.Pdf.
- (15) *Merck Announces Fourth-Quarter and Full-Year 2020 Financial Results*. Merck.com. <https://www.merck.com/news/merck-announces-fourth-quarter-and-full-year-2020-financial-results/> (accessed 2022-07-27).
- (16) *Pfizer Inc. - PFIZER REPORTS FOURTH-QUARTER AND FULL-YEAR 2020 RESULTS AND RELEASES 5-YEAR PIPELINE METRICS*. <https://investors.pfizer.com/Investors/News/news-details/2021/PFIZER-REPORTS-FOURTH-QUARTER-AND-FULL-YEAR-2020-RESULTS-AND-RELEASES-5-YEAR-PIPELINE-METRICS-02-02-2021/default.aspx> (accessed 2022-07-27).
- (17) Full-Year_2020_results_announcement.Pdf.
- (18) *Key Facts About Lilly | Eli Lilly and Company*. <https://www.lilly.com/who-we-are/about-lilly/key-facts> (accessed 2022-07-27).

- (19) Q3-Report-Print-Version.Pdf.
- (20) *Implications de la COVID-19 pour la R&D en sciences de la vie* | McKinsey. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/covid-19-implications-for-life-sciences-r-and-d-recovery-and-the-next-normal> (accessed 2022-07-27).
- (21) *Research and Development in the Pharmaceutical Industry* | Congressional Budget Office. <https://www.cbo.gov/publication/57126> (accessed 2022-08-14).
- (22) Importance of Biotechnology in Pharmaceuticals Industry. Dr. B. Lal Institute of Biotechnology, 2020.
- (23) *Human Gene Therapy* — Eve K. Nichols. <https://www.hup.harvard.edu/catalog.php?isbn=9780674414808> (accessed 2022-05-27).
- (24) Thomas, E. D.; Ferrebee, J. IRRADIATION AND MARROW TRANSPLANTATION: STUDIES IN COOPERSTOWN. *The Lancet* **1960**, 275 (7137), 1289–1290. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(60\)92266-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(60)92266-2).
- (25) *Marché des produits biopharmaceutiques – Croissance, tendances et prévisions (2020-2025)*. <https://www.reportlinker.com/p05815028/Biopharmaceuticals-Market-Growth-Trends-and-Forecast.html> (accessed 2022-08-02).
- (26) Interim-Statement-2021.Pdf.
- (27) Interim-Statement-2021.Pdf.
- (28) *Etude 2019 sur les Médicaments de thérapie innovante (MTI) - Une place de leader européen à prendre pour la France*. <https://www.leem.org/presse/etude-2019-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-mti-une-place-de-leader-europeen> (accessed 2022-08-14).
- (29) *Biotechnologies : l'offensive des CDMO - Groupe IMT*. <https://www.groupe-imt.com/biotechnologies-loffensive-des-cdmo/> (accessed 2022-08-02).
- (30) Prasad, N.; Pillai Rajagopalan, R. *Space India 2.0: Commerce, Policy, Security and Governance Perspectives.*; Observer Research Foundation, 2017.
- (31) *Definition of NewSpace* | New Space. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/space.2020.29027.kda?journalCode=space> (accessed 2022-07-20).
- (32) Paat-Dahlstrom, E.; Dahlstrom, E. Democratizing Access to Space: Cocreating a Star Trek Universe. *New Space* **2020**, 8 (4), 166–170. <https://doi.org/10.1089/space.2020.0050>.
- (33) Christensen, C. M. *The Innovator's Dilemma: When New Technologies Cause Great Firms to Fail*; Harvard Business Review Press, 2013.
- (34) *L'économie spatiale - L'économiste*. <https://www.leconomiste.eu/decryptage-economie/509-l-economie-spatiale.html> (accessed 2022-08-14).
- (35) Rodot, H. LA MICROGRAVITÉ, MOYEN D'ÉTUDE DES FLUIDES ET DES CRISTAUX. *J. Phys. Colloq.* **1978**, 39 (C2), C2-129. <https://doi.org/10.1051/jphyscol:1978224>.
- (36) Demontis, G. C.; Germani, M. M.; Caiani, E. G.; Barravecchia, I.; Passino, C.; Angeloni, D. Human Pathophysiological Adaptations to the Space Environment. *Front. Physiol.* **2017**, 8.
- (37) López-Otín, C.; Blasco, M. A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. The Hallmarks of Aging. *Cell* **2013**, 153 (6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.

- (38) *Station spatiale internationale : Faits sur le laboratoire orbital | Espace.*
<https://www.space.com/16748-international-space-station.html> (accessed 2022-08-26).
- (39) *Les enjeux et perspectives de la politique spatiale européenne.*
https://www.senat.fr/rap/r12-114/r12-114_mono.html (accessed 2022-08-26).
- (40) *BioSentinel : Un CubeSat Biologique pour l'Exploration de l'Espace Profond | Astrobiologie.*
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ast.2019.2068> (accessed 2022-09-01).
- (41) *Space Forge - Mettre l'espace au service de l'humanité.*
<https://www.spaceforge.co.uk/> (accessed 2022-09-01).
- (42) Hunsberger, J.; Harrysson, O.; Shirwaiker, R.; Starly, B.; Wysk, R.; Cohen, P.; Allickson, J.; Yoo, J.; Atala, A. Manufacturing Road Map for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Technologies. *Stem Cells Transl. Med.* **2015**, 4 (2), 130–135. <https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0254>.
- (43) *In-Space Production: Tissue Engineering and Regenerative Medicine.*
<https://www.issnationallab.org/ispa-tissue-engineering-regenerative-medicine/> (accessed 2022-08-26).
- (44) *Erratum: Regenerating Eye Tissues to Preserve and Restore Vision (Cell Stem Cell (2018) 22(6) (834–849), (S1934590918302315) (10.1016/j.stem.2018.05.013)).*
<https://iris.unimore.it/handle/11380/1206193> (accessed 2022-07-11).
- (45) *Studying Stem Cells in Space for the Benefit of Humankind on Earth and Beyond.*
<https://www.issnationallab.org/iss360/stem-cell-research-results-published-zubair/> (accessed 2022-08-26).
- (46) Master, S.; Koshy, N.; Mansour, R.; Shi, R. Effect of Stem Cell Transplant on Survival in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCDB Analysis. *Anticancer Res.* **2019**, 39 (4), 1899–1906. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13298>.
- (47) Chivu-Economescu, M.; Rubach, M. Hematopoietic Stem Cells Therapies. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* **2017**, 12 (2), 124–133.
- (48) Low, L. A.; Mummery, C.; Berridge, B. R.; Austin, C. P.; Tagle, D. A. Organs-on-Chips: Into the next Decade. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, 20 (5), 345–361. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0079-3>.
- (49) *A human-airway-on-a-chip for the rapid identification of candidate antiviral therapeutics and prophylactics | Nature Biomedical Engineering.*
<https://www.nature.com/articles/s41551-021-00718-9> (accessed 2022-07-11).
- (50) Ainslie, G. R.; Davis, M.; Ewart, L.; Lieberman, L. A.; Rowlands, D. J.; Thorley, A. J.; Yoder, G.; Ryan, A. M. Microphysiological Lung Models to Evaluate the Safety of New Pharmaceutical Modalities: A Biopharmaceutical Perspective. *Lab. Chip* **2019**, 19 (19), 3152–3161. <https://doi.org/10.1039/C9LC00492K>.
- (51) *Microphysiological Systems.* Axiom Space.
<https://www.axiomspace.com/research/microphysiological-systems> (accessed 2022-08-27).
- (52) *Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics | Future Oncology.*
<https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fon-2019-0368> (accessed 2022-06-30).

- (53) Venter, J. C.; Adams, M. D.; Myers, E. W.; Li, P. W.; Mural, R. J.; Sutton, G. G.; Smith, H. O.; Yandell, M.; Evans, C. A.; Holt, R. A.; Gocayne, J. D.; Amanatides, P.; Ballew, R. M.; Huson, D. H.; Wortman, J. R.; Zhang, Q.; Kodira, C. D.; Zheng, X. H.; Chen, L.; Skupski, M.; Subramanian, G.; Thomas, P. D.; Zhang, J.; Gabor Miklos, G. L.; Nelson, C.; Broder, S.; Clark, A. G.; Nadeau, J.; McKusick, V. A.; Zinder, N.; Levine, A. J.; Roberts, R. J.; Simon, M.; Slayman, C.; Hunkapiller, M.; Bolanos, R.; Delcher, A.; Dew, I.; Fasulo, D.; Flanigan, M.; Florea, L.; Halpern, A.; Hannenhalli, S.; Kravitz, S.; Levy, S.; Mobarry, C.; Reinert, K.; Remington, K.; Abu-Threideh, J.; Beasley, E.; Biddick, K.; Bonazzi, V.; Brandon, R.; Cargill, M.; Chandramouliswaran, I.; Charlab, R.; Chaturvedi, K.; Deng, Z.; Francesco, V. D.; Dunn, P.; Eilbeck, K.; Evangelista, C.; Gabrielian, A. E.; Gan, W.; Ge, W.; Gong, F.; Gu, Z.; Guan, P.; Heiman, T. J.; Higgins, M. E.; Ji, R.-R.; Ke, Z.; Ketchum, K. A.; Lai, Z.; Lei, Y.; Li, Z.; Li, J.; Liang, Y.; Lin, X.; Lu, F.; Merkulov, G. V.; Milshina, N.; Moore, H. M.; Naik, A. K.; Narayan, V. A.; Neelam, B.; Nusskern, D.; Rusch, D. B.; Salzberg, S.; Shao, W.; Shue, B.; Sun, J.; Wang, Z. Y.; Wang, A.; Wang, X.; Wang, J.; Wei, M.-H.; Wides, R.; Xiao, C.; Yan, C.; Yao, A.; Ye, J.; Zhan, M.; Zhang, W.; Zhang, H.; Zhao, Q.; Zheng, L.; Zhong, F.; Zhong, W.; Zhu, S. C.; Zhao, S.; Gilbert, D.; Baumhueter, S.; Spier, G.; Carter, C.; Cravchik, A.; Woodage, T.; Ali, F.; An, H.; Awe, A.; Baldwin, D.; Baden, H.; Barnstead, M.; Barrow, I.; Beeson, K.; Busam, D.; Carver, A.; Center, A.; Cheng, M. L.; Curry, L.; Danaher, S.; Davenport, L.; Desilets, R.; Dietz, S.; Dodson, K.; Doup, L.; Ferriera, S.; Garg, N.; Gluecksmann, A.; Hart, B.; Haynes, J.; Haynes, C.; Heiner, C.; Hladun, S.; Hostin, D.; Houck, J.; Howland, T.; Ibegwam, C.; Johnson, J.; Kalush, F.; Kline, L.; Koduru, S.; Love, A.; Mann, F.; May, D.; McCawley, S.; McIntosh, T.; McMullen, I.; Moy, M.; Moy, L.; Murphy, B.; Nelson, K.; Pfannkoch, C.; Pratts, E.; Puri, V.; Qureshi, H.; Reardon, M.; Rodriguez, R.; Rogers, Y.-H.; Romblad, D.; Ruhfel, B.; Scott, R.; Sitter, C.; Smallwood, M.; Stewart, E.; Strong, R.; Suh, E.; Thomas, R.; Tint, N. N.; Tse, S.; Vech, C.; Wang, G.; Wetter, J.; Williams, S.; Williams, M.; Windsor, S.; Winn-Deen, E.; Wolfe, K.; Zaveri, J.; Zaveri, K.; Abril, J. F.; Guigó, R.; Campbell, M. J.; Sjolander, K. V.; Karlak, B.; Kejariwal, A.; Mi, H.; Lazareva, B.; Hatton, T.; Narechania, A.; Diemer, K.; Muruganujan, A.; Guo, N.; Sato, S.; Bafna, V.; Istrail, S.; Lippert, R.; Schwartz, R.; Walenz, B.; Yooseph, S.; Allen, D.; Basu, A.; Baxendale, J.; Blick, L.; Caminha, M.; Carnes-Stine, J.; Caulk, P.; Chiang, Y.-H.; Coyne, M.; Dahlke, C.; Mays, A. D.; Dombroski, M.; Donnelly, M.; Ely, D.; Esparham, S.; Fosler, C.; Gire, H.; Glanowski, S.; Glasser, K.; Glodek, A.; Gorokhov, M.; Graham, K.; Gropman, B.; Harris, M.; Heil, J.; Henderson, S.; Hoover, J.; Jennings, D.; Jordan, C.; Jordan, J.; Kasha, J.; Kagan, L.; Kraft, C.; Levitsky, A.; Lewis, M.; Liu, X.; Lopez, J.; Ma, D.; Majoros, W.; McDaniel, J.; Murphy, S.; Newman, M.; Nguyen, T.; Nguyen, N.; Nodell, M.; Pan, S.; Peck, J.; Peterson, M.; Rowe, W.; Sanders, R.; Scott, J.; Simpson, M.; Smith, T.; Sprague, A.; Stockwell, T.; Turner, R.; Venter, E.; Wang, M.; Wen, M.; Wu, D.; Wu, M.; Xia, A.; Zandieh, A.; Zhu, X. The Sequence of the Human Genome. *Science* **2001**, 291 (5507), 1304–1351. <https://doi.org/10.1126/science.1058040>.

- (54) Takahashi, K.; Yamanaka, S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* **2006**, *126* (4), 663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>.
- (55) Gibson, D. G.; Glass, J. I.; Lartigue, C.; Noskov, V. N.; Chuang, R.-Y.; Algire, M. A.; Benders, G. A.; Montague, M. G.; Ma, L.; Moodie, M. M.; Merryman, C.; Vashee, S.; Krishnakumar, R.; Assad-Garcia, N.; Andrews-Pfannkoch, C.; Denisova, E. A.; Young, L.; Qi, Z.-Q.; Segall-Shapiro, T. H.; Calvey, C. H.; Parmar, P. P.; Hutchison, C. A.; Smith, H. O.; Venter, J. C. Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science* **2010**, *329* (5987), 52–56. <https://doi.org/10.1126/science.1190719>.
- (56) Kim, I. G.; Park, S. A.; Lee, S.-H.; Choi, J. S.; Cho, H.; Lee, S. J.; Kwon, Y.-W.; Kwon, S. K. Transplantation of a 3D-Printed Tracheal Graft Combined with IPS Cell-Derived MSCs and Chondrocytes. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1), 4326. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61405-4>.
- (57) Marshall, D. A.; MacDonald, K. V.; Robinson, J. O.; Barcellos, L. F.; Gianfrancesco, M.; Helm, M.; McGuire, A.; Green, R. C.; Douglas, M. P.; Goldman, M. A.; Phillips, K. A. The Price of Whole-Genome Sequencing May Be Decreasing, but Who Will Be Sequenced? *Pers. Med.* **2017**, *14* (3), 203–211. <https://doi.org/10.2217/pme-2016-0075>.
- (58) Waldman, A. D.; Fritz, J. M.; Lenardo, M. J. A Guide to Cancer Immunotherapy: From T Cell Basic Science to Clinical Practice. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20* (11), 651–668. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>.
- (59) Waylen, L. N.; Nim, H. T.; Martelotto, L. G.; Ramialison, M. From Whole-Mount to Single-Cell Spatial Assessment of Gene Expression in 3D. *Commun. Biol.* **2020**, *3* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01341-1>.
- (60) Week 11_Wooton_The Lightning-Fast Quest for COVID Vaccines — and What It Means for Other Diseases.Pdf.

6. ANNEXES

ANNEXE 1 : ENTRETIENS QUALITATIFS

Entretien 1

Entretien du 25/07/2022, réalisé en visioconférence à 9h30 à Toulouse

Pascale Altier, Consultante LifeSciences

Durée de l'entretien : 23 minutes 15

Yvan : Pour commencer je voudrais savoir quel est ton métier et ton parcours en quelques mots s'il te plaît ?

Pascale : alors mon métier aujourd'hui, c'est consultant dans le secteur des sciences de la vie donc via une structure euh voilà et au préalable j'étais salarié de droit privé et j'ai travaillé dans différentes structures dans le métier de la valorisation du transfert de technologie et de la création de start-up majoritairement issus de l'académique et puis de l'accompagnement des start-up et donc j'ai travaillé en tant que responsable de différents incubateurs spécialisés dans les sciences de la vie, puis de là je suis passée progressivement à du Conseil.

Yvan : d'accord OK intéressant et qu'est-ce qui te motive à travailler dans l'industrie de la santé d'un point de vue général et pourquoi ?

Pascale : [soupir] alors au début c'était sans doute ma formation parce que j'ai fait une formation plutôt en biologie biochimie même si initialement c'était pas du tout ce que je voulais faire

Yvan : Que vouliez-vous faire, par curiosité ?

Pascale : je voulais faire quoi j'aurais voulu être commissaire-priseur ou océanographes ou médecin thérapeute enfin bon peu importe [sourir] mais du coup moi ce que j'aime avant tout dans mon métier et c'est peut-être pour ça que même si j'ai été mal orienté [soupir]. J'arrive quand même à faire ce que j'aime à savoir le contact humain : comprendre la motivation des gens qui viennent dans mon bureau quand tes responsables d'incubateurs et qui disent « voilà je veux créer une entreprise » bah c'est d'essayer de savoir ce qu'ils ont dans le ventre et en tête, leur moteur... donc bon voilà [sourir] Après le secteur de la santé c'est effectivement plus valorisant que si je devais travailler pour vendre des armes [rire]

Yvan : d'accord et du coup quel est ton lien avec les biotechnologies ?

Pascale : alors bah les biotechnologies, les maths et la santé ça fait partie de ce qu'on appelle les sciences de la vie et comme j'ai toujours travaillé euh en quittant la fac dans des entreprises ou dans des structures qui s'occupaient de sciences de la vie donc bon c'était un lien avec les biotechnologies donc oui ça m'est familier. Enfin biotech j'ai commencé dans les medtech, je suis plus familière avec les medtech qu'avec les biotech euh mais quand j'ai travaillé à génopole c'était énormément de biotech et à l'Institut Pasteur il y avait à peu près autant de biotech que Medtech. De même, qu'à l'institut du cerveau mais euh mais mon premier job ça a été de travailler dans une société de Medtech

Yvan : d'accord et du coup avec tes mots comment tu pourrais me définir les biotechnologies

Pascale : [réflexion] Bah les biotechnologies hein c'est très très large parce que d'abord on définit tout un tas de couleurs les rouges les blanches les Verts et les Bleus c'est un peu compliqué ta question c'est le développement de molécules ou de thérapie ou d'outils de thérapie à partir de de de techno et de fermentation ou autres technique pour mettre sur le marché in fine des thérapies innovantes pour les patients donc voilà ça peut faire appel à de la chimie ça peut faire appel a par exemple l'utilisation du venin de serpent qu'on trouve dans la nature, à la fois des choses qui existent dans la nature déjà que ce soit sur terre, sous mer ou avec de la chimie et de reproduire des molécules.

Yvan : alors du coup tu dirais dans cette industrie de la biologie, quels sont les principaux acteurs des biotech ?

Pascale : laboratoire académique si je prends à peu près la chaîne du développement ça va être l'académique, ça va être les structures de financement, structures d'accompagnement, les incubateurs que ça soit des consultants des avocats et cetera et cetera ça va être des banques, ça va être des hommes, ça va être les ministères de tutelle, ça va être les plus grandes entreprises qui seront potentiellement intéressé pour finir le développement d'un médicament, ça va être le marché, ça va être les patients ou ça va être les hôpitaux...

Yvan : et du coup c'est quoi pour toi la place de la santé au sein du secteur des biotechnologies ?

Pascale : pour moi j'aurais envie de dire que c'est du 99,999 pourcent, la santé c'est une place centrale dans ce secteur ! Ah oui j'allais oublier ! parce que tu peux aussi appeler biotechnologie c'est quelque chose que j'ai pas dit mais il y a sans doute un over gap, une intersection avec le monde des technologies dans le secteur alimentaire et d'ailleurs quand tu regardes les laboratoires de l'inrae qui travaillent sur la recherche agronomique, l'inrae a été à l'origine d'énormément de spin-off de biotechnologie donc c'est majoritairement dans la santé mais tu as effectivement par exemple l'utilisation des biotechnologies pour développer des nouveaux aliments sains oui quelque part ça va être aussi pour une bonne santé mais c'est sûr que c'est moins flagrant que de développer un médicament et puis tu as aussi tout ce qui va être essence nouveau type d'essence nouveau type de carbone non polluant et cetera et cetera donc t'as tout cette frange là aussi qui est moins flagrante d'un point de vue santé mais qui utilisent aussi de la biotechnologie.

Yvan : Oui, c'est vrai !

Pascale : du coup je prends les essences tu vois maintenant avec le réchauffement climatique avec avec tout ça il y a de plus en plus d'enjeux et c'est pour ça que Sophie Nova a d'ailleurs créé il y a quelques années un fonds dédié justement sur cet axe là et pas que pour la santé. Finalement, on peut dire qu'il y a différents marchés pour les biotechnologies. Il n'y a pas que la santé et l'alimentaire, il existe également le marché de tout ce qui va être matériaux pour éviter d'utiliser les matériaux polluants, les matériaux qui sont pas éthique par rapport à l'environnement pour répondre aux nouveaux enjeux un peu de développement durable et cetera

Yvan : oui et du coup j'aimerais bien savoir la principale, pour toi, différence entre les entreprises biotechnologiques et pharmaceutiques comment par exemple ces 2 industries travaillent ensemble si elles sont en compétition l'une avec l'autre ou si une a besoin de l'autre voilà

Pascale : alors ça a changé ces derniers temps enfin ces derniers temps quand j'ai commencé dans ces métiers la pharmacie euh ne pouvait pas tout enfin au début dans les années, enfin à mon époque [rire] ils avaient beaucoup d'argent et cetera et cetera même s'ils en ont encore beaucoup hein ils faisaient tous en interne puis ils se sont aperçus qu'en fait c'était quand même des grosses structures les laboratoires pharmaceutiques avec une hiérarchie avec des divisions des subdivisions et cetera et

cetera et qu'au niveau de l'agilité et de la rapidité Ben ils étaient pas forcément les mieux placés et à ce moment-là il y a une vague aux États-Unis parallèlement à ça de petites structures qu'on a appelé les biotechs qui se sont créés et qui sont devenus des prestataires. Bon les laboratoires pharmaceutiques au début les ont pas vu comme des concurrents ils ont vu comme des structures vers lesquels ils allaient pouvoir outsourcer certaines étapes du développement parce que la petite biotech elle est beaucoup plus agile beaucoup plus réactive beaucoup plus rapide et cetera et cetera donc c'est comme ça que les biotechs se sont développées parce que leurs clients c'était les Big Pharma et puis on a quand même eu des succès phénoménaux de biotech qui au niveau du Nasdaq ou autre bourse avait gagné énormément de valeur avec des valorisations énormes et là t'as eu des grosses biotechs qui faisaient vraiment de la concurrence à la pharma. Aujourd'hui il y a à la fois les biotechs qui sont des passages quasi obligés pour les pharmas qui font une partie en outsourcée auprès des biotechs et puis tu as aussi des biotechs qui sont concurrentes des Big Pharma, tu as des Big pharmas qui rachètent biotechs et tu as aussi alors j'ai pu d'exemples en tête mais il y a quelques cas de biotechs qui ont racheté des pharmas mais bon ils ont pas racheté un Pfizer ou un Seriver non plus ! [rire] mais voilà tu donc au fil de temps les rapports ont été différents entre biotechs et pharma

Yvan : d'accord donc on peut dire qu'ils sont un peu complémentaires d'un côté et en concurrence d'un autre côté ?

Pascale : ils sont majoritairement plus complémentaires que compétiteurs mais en tout cas autant quand j'ai démarré dans le métier l'acteur phare c'était le laboratoire pharma maintenant c'est plus possible je pense qu'il n'y a pas une seule biotech qui ne travaille pas avec un laboratoire pharma et vis versa

Yvan : et pour toi quelle est la place de la France dans le secteur des biotechnologies ?

Pascale : alors on est très bien placé au niveau de la recherche on est très bien placé au niveau de la BPI et de toute la politique gouvernementale, on a professionnalisé le secteur avec des Ventures capitalistes qui ont maintenant des gros fonds internationale, on a professionnalisé le métier d'analyste c'est-à-dire qu'une fois que t'as une société qui est cotée il va falloir que son titre vive et avant on avait quasiment pas d'analyse mais tous ces professionnalisés par contre on n'a pas le même

système de financement ce que les Américains qui ont des fonds de pension, on a quand même euh un décalage pas au niveau de la qualité de la science mais au niveau du financement

Yvan : ok ça marche alors selon toi quel est le plus grand développement de la biotechnologie au cours de ces 3 dernières années ?

Pascale : [réflexion] la technologie Crisp et les nouvelles techniques de bio production, tous les éléments de la chaîne et puis et puis j'aurais envie de dire tout ce qui est vaccin ARN

Yvan : Ah bah oui avec le COVID ! et du coup, où tu vois le secteur aller dans les 5 prochaines années et qu'est-ce qui motive ce changement selon toi ?

Pascale : on va aller de plus en plus vers des médicaments à ARN messenger et on va aller de plus en plus vers des développements respectant les enjeux environnementaux alors je sais pas ce que ça va être

Yvan : oui ok du coup là quelques petites dernières questions un peu plus spécifiques du coup, quels sont les principaux défis auxquels tu fais face dans cette industrie de la santé et comment tu arrives à un peu à aller surmonter au quotidien

Pascale : répète la question stp [sourire]

Yvan : Oui, bien sûr ! Dans ton secteur tu travailles dans la santé dans les sciences de la vie et quels sont les principaux défis auxquels tu fais face en général dans le monde des Life sciences dont fait partie les biotechnologies

Pascale : ça va être essentiellement autour de la levée de fonds le fonds donc c'est souvent le financement

Yvan : alors selon toi vu que tu connais bien le secteur spatial aussi est ce qu'il peut contribuer à des projets d'innovation en commun avec les biotechnologiques sur des problématiques de santé actuelle par exemple

Pascale : oui oui ! La preuve en est au niveau de la nasa et de tout ce qu'ils font avec les expérimentations dans l'ISS par exemple c'est indéniable

Yvan : Ok et quelles seraient les freins d'une collaboration avec le spatial entre biotech et spatiale

Pascale : le temps ! l'argent ! euh la stratégie de la biotech et l'expertise !

Yvan : donc pour finir que connais-tu de la part de la micropesanteur pour l'émergence de nouveaux résultats dans les biotechs donc en gros comment par

exemple l'environnement enfin l'environnement spatial type micropesanteur peut contribuer à des nouveaux résultats pour bien aller au secteur des biotechnologies

Pascale : Ben écoute j'ai envie de te dire tout ce qui va lier aux déconditionnement des astronautes dans l'espace avec tout ce qui va être vieillissement des os, pertes osseuses et musculaires, troubles métaboliques... l'ensemble de ces déconditionnement peut contribuer grâce la micropesanteur en l'élaboration de nouveaux axes de R&D ou de solutions innovantes pour les entreprises de biotechnologie.

Yvan : Merci à toi pour cet entretien, tes réponses me seront d'une grande aide pour la rédaction de ma thèse.

Verbatims :

-« moi j'aurais envie de dire que c'est du 99,999 pourcent, la santé c'est une place centrale dans ce secteur ! »

-« on peut dire qu'il y a différents marchés pour les biotechnologies »

-« Il n'y a pas que la santé et l'alimentaire, il existe également le marché de tout ce qui va être matériaux »

-« les laboratoires pharmaceutiques [...] au niveau de l'agilité et de la rapidité Ben ils étaient pas forcément les mieux placés et à ce moment-là il y a une vague aux États-Unis parallèlement à ça de petites structures qu'on a appelé les biotechs qui se sont créés et qui sont devenus des prestataires. »

-« la petite biotech elle est beaucoup plus agile beaucoup plus réactive beaucoup plus rapide »

-« les biotechs qui sont des passages quasi obligés pour les pharmas »

- « au fil de temps les rapports ont été différents entre biotechs et pharma »

-« ils sont majoritairement plus complémentaires que compétiteurs »

-« pas au niveau de la qualité de la science mais au niveau du financement »

-« l'ensemble de ces déconditionnement peut contribuer grâce la micropesanteur en l'élaboration de nouveaux axes de R&D ou de solutions innovantes pour les entreprises de biotechnologie. »

Entretien 2

Entretien du 28/07/2022, réalisé en visioconférence à 11h00 à Toulouse

Lucie Compagnolo, Consultante dans l'industrie spatiale

Durée de l'entretien : 21 minutes 47

Yvan : Pour commencer cet entretien, je voudrais savoir quel est ton métier et ton parcours en quelques mots

Lucie : [sourire] OK bon mon métier, je suis consultante en industrie spatiale et mon parcours je suis ingénieur en électronique, j'ai un doctorat en optoélectronique appliquer au biomédical et ensuite, j'ai été ingénieur opérationnel à MEDES l'institut de médecine et de physiologie spatiale sur les missions de la station spatiale internationale ensuite j'ai été chef de projet toujours sur le le même programme qui visait à mettre en œuvre toutes les expériences en physiologie spatiale dans l'espace donc sur les astronautes, puis j'ai été responsable de des applications en santé du du CNES et enfin maintenant j'ai une société de conseil pour l'industrie spatiale et je travaille aussi à temps partiel pour Space founders qui est un accélérateur de start-up du spatial

Yvan : OK c'est très intéressant et très riche comme parcours et qu'est-ce qui te motive à travailler dans cette industrie et pourquoi ?

Lucie : qu'est-ce qui me motive à travailler dans cette industrie [sourire] moi j'ai toujours été passionné par les astronautes et par l'espace et par les étoiles donc c'est un métier de passion. Il est extrêmement varié : innovant et international et c'est un métier dans lequel on a le droit d'aller défricher des nouveaux sujets puisque c'est tout le concept de l'exploration spatiale donc c'est très créatif et très ouvert en termes de de communauté scientifique et de d'innovation industrielle...

Yvan : t'as déjà pensé à être astronaute ou pas du tout (ça c'est une question personnelle)

Lucie : c'est pas un métier qui me plairait...[sourire]

Yvan : c'est noté donc maintenant on rentre un peu plus dans le vif du sujet donc selon toi avec tes mots qu'est-ce que le New Space ?

Lucie : alors le New Space pour moi c'est un changement interne à l'échelle internationale de l'industrie spatiale changement global avec des nouveaux entrants des nouvelles façons de faire des nouveaux modèles économiques. On est sur des approches, qui ont beaucoup pris du digital et des entreprises qui travaillent sur internet pour pouvoir faire des choses qu'on n'était pas capable de faire avant, avec nos process et nos façons de faire historique...

Yvan : et pour toi quelle est la place de la santé dans ce New Space ?

Lucie : alors pour moi la place de la santé dans le New Space c'est minime puisque pour le New Space le plus gros secteur commercial, c'est le secteur des télécommunications spatiales donc c'est là où y a le plus d'innovations parce qu'il y a un modèle économique très solide et qu'il y a des enjeux financiers derrière ensuite, on voit en termes de tendance une montée des applications basées sur l'observation de la terre qui commence à trouver une rentabilité et derrière arrive tout ce qui est lié au à la navigation GPS, puis l'exploration spatiale qui est pour moi le secteur encore le plus petit et le moins développé commercialement et dans ce secteur d'exploration arrivent les applications santé donc pour moi ce n'est pas du tout un driver du New Space mais, va bénéficier de tous ces changements de pratiques qui ont été impulsés par les secteurs commerciaux.

Yvan : Ben merci en tout cas j'ai appris un truc je voyais pas ça comme ça du tout parce que moi forcément la santé était une priorité du New space mais pour toi quelles sont les perspectives d'évolution notamment en santé du New space ?

Lucie : alors les tendances lourdes du New Space c'est bien évidemment la commercialisation de l'orbite basse donc en fait tout ce qui est près de nous, d'avoir des services en orbite qui permettent par exemple remettre des ergols donc du fioul dans les satellites pour étendre leur durée de vie. On va avoir des satellites agiles qui peuvent faire des missions en orbite, on va avoir des satellites intelligents qui embarquent de l'intelligence artificielle donc qui vont petit à petit se décorrélent du besoin des opérateurs sols qui envoient des commandes donc il va vraiment y avoir une économie en orbite basse et ensuite, l'autre tendance que l'on voit c'est l'économie en orbite lunaire donc à plus long terme mais tout ce qui est wifi sur la lune, logistique transport minéral...

Yvan : et alors selon toi du coup qu'est-ce qui fait de la de la micropesanteur un outil émergent ?

Lucie :alors je sais pas si c'est un outil émergent parce que ça fait 50 ans qu'on utilise la micropesanteur pour faire tout un tas de choses, donc un outil émergent pourquoi ?

Yvan : dans le sens ou quel est l'avantage de l'environnement spatial justement pour innover dans santé ?

Lucie : dans ce sens-là ouais donc l'environnement spatial c'est pas que la micro déjà on dit oui je veux pas faire la mafieuse [rire] mais on dit micropesanteur et non pas microgravité qui est un anglicisme et donc la micropesanteur et c'est pas le seul aspect de l'environnement spatial comme tu le sais dans l'environnement spatial, c'est un environnement unique qu'on est actuellement incapable de répliquer sur terre ce qui a des avantages et des inconvénients mais ça permet de de voir des choses que l'on ne peut pas faire sur terre et donc de découvrir de nouvelles choses alors pour la santé tu connais très bien les avantages mais ça permet d'avoir des structures par exemple : Nous pouvons créer de façon beaucoup plus symétrique puisqu'on a plus le facteur gravité par exemple quand on a des cellules qui se répliquent ou des protéines ou des cristaux qui se forment automatiquement on arrive à avoir des formes beaucoup plus pures que sur terre et des fois il y a des par exemple des protéines qu'on n'arrive pas à synthétiser en laboratoire sur terre à cause de la gravité que là on va arriver à synthétiser à modéliser et à comprendre et donc à ramener les bénéfices sur terre. Après l'environnement spatial c'est aussi les radiations qui combiné à la micropesanteur offre un écosystème qui accélère artificiellement le vieillissement de certains sous-systèmes physiologique et donc ça permettrait de faire des manip in vitro de façon beaucoup plus rapide que sur terre ça c'est assez intéressant et après l'astronaute lui-même le corps humain n'est pas fait pour vivre dans un environnement qui n'a pas la gravité donc par exemple le cœur pulse plus vers le haut que vers le bas pour contrer les effets de la gravité donc automatiquement quand le corps il va se retrouve dans un environnement qui ne connaît pas il doit se réadapter et ça a 2 intérêts c'est l'intérêt très fort de la phase d'adaptation en fait actuellement la seule moment où on peut regarder toutes ces adaptations des sous-systèmes c'est le fœtus et les premiers pour les neurosciences

c'est les premières années après la naissance c'est assez compliqué de faire faire des expériences de neurosciences à un nouveau-né on peut faire des choses mais pas vraiment et là en fait artificiellement en induit une fenêtre d'observation. T'as le corps humain qui se réadapte et donc ton ton cerveau par exemple : qui réapprend les mécanismes de préhension et ça permet de mieux comprendre de modéliser et d'aider par exemple des gens qui ont des déficiences ou un accident sur terre à à réapprendre donc c'est super intéressant et ça apporte vraiment un environnement très différent ou on va pouvoir être avant-gardiste.

Yvan : OK Ben merci pour ta réponse et du coup avec tes mots, tu pourrais me définir ce qu'est un service providers ?

Lucie : donc les services provider donc précédemment pour faire une expérience dans l'espace jusqu'à il y a une dizaine d'années il fallait que ce soit une expérience scientifique donc avec une visée scientifique et avec des publications scientifiques derrière menées par des chercheurs dans des laboratoires et pour pouvoir faire une expérience dans l'espace il fallait candidater sur des programmes qui étaient payés par les agences spatiales donc payés par les gouvernements être sélectionné et ensuite on pouvait implémenter une expérience, les scientifiques payaient rien ou presque rien c'était tout financé par la puissance publique ça prend du temps il y a pas mal de contraintes pour pouvoir faire ça et donc depuis une dizaine d'années on s'est dit [souponner] : bon maintenant nous les agences spatiales on veut retourner sur la lune donc il va falloir que d'autres gens supportent les coûts de maintien des infrastructures telles que la station spatiale internationale qui sont en orbite parce qu'on voudrait les garder pour faire des manip mais si on a besoin de notre argent pour aller sur la lune il faut que quelqu'un paye grosso modo donc on dit Ben on va ouvrir cet environnement si particulier dont on vient de discuter aux entreprises privées pour faire des choses qu'elles ont envie... En sommes, nous c'est pas notre métier de trouver des moyens rapides faciles de gérer l'argent de l'industrie donc on va confier à des industriels qui vont nous faire des propositions de service avec infrastructures mais aussi certification trouver une place sur un lanceur opération et on va se faire un partenaire public-privé où nous on va leur donner moyennant pas trop cher accès à des infrastructures dans l'ISS et eux ils vont opérer et ils vont pouvoir nous reverser des sous et avoir un modèle économique qui tourne et donc ces

services providers sont ces industriels qui ont été choisis pour offrir du service commercial aux entreprises et aussi aux scientifiques qui veulent aller plus vite qui veulent passer par les process sûr dans le spatial. C'est donc des opérateurs privés d'infrastructures en orbite basse. [sourire]

Yvan : et du coup ça veut dire qu'ils sont chacun spécialisé dans un domaine précis par exemple des services provider plutôt en santé, en télécommunication et cetera

Lucie : pas tout le temps les services provider y en a qui sont génériques qui en gros vendent des boîtes et il y en a qui sont spécialisés, il y en a qui ont décidé de se focaliser sur la santé et donc d'aller chercher les industriels de la Pharma voilà et y en a qui ont pas fait ce choix et qui prennent tout et n'importe quoi.

Yvan : et tu pour toi personnellement tu trouves que c'est bien où vaut mieux être spécialisé ?

Lucie : moi je pense qu'il vaut mieux être spécialisé, ça fait plus de sens !

Yvan : okay alors pour toi au cours de ces 5 dernières années qu'est-ce qui a vraiment été révolutionné dans le monde du spatial ? vraiment si tu devais choisir un fait.

Lucie : pour moi c'est la prise de risque , parce que le spatial on n'est pas un métier enfin spatial c'est risqué et quand tout était géré par les institutionnels et donc avec l'argent des taxes payées quoi, avec l'argent des impôts on prenait très peu de risques on s'autorisait pas à à essayer des choses pas chères à prendre des raccourcis mais au pire ça marche pas quoi et là on voit complètement un changement de pratique même au niveau institution avec les arrivées de SpaceX qui a fait des fusées au fur et à mesure ou tout le monde prend beaucoup plus de risques accepté l'erreur, accepté les pertes de mission parce que l'émission coûte moins cher donc t'as vraiment vraiment une descente des prix l'accès à l'espace, moins cher donc du coup on s'autorise et on prend plus de risques et du coup on va plus loin dans les innovations

Yvan: OK pas mal et du coup qu'est-ce que tu peux me dire sur les laboratoires miniatures ?

Lucie : c'est le laboratoire miniature en orbite alors je pense que c'est un excellent moyen de d'analyse je pense qu'on pourrait les enrichir un petit peu plus de nouvelles fonctionnalités parce que les retours qu'on avait souvent c'est que les industriels ont besoin quand même de enfin sur terre quand on regarde les

laboratoires y a énormément de machines et en orbite y a des choses très limitées il y a des incubateurs et des centrifuges, des microscopes et encore ils sont pas vraiment connectés enfin voilà, je pense qu'on pourrait intégrer et moderniser automatiser énormément de choses et avoir vraiment un vrai labo Pharma en orbite.

Yvan : est-ce que pour toi le spatial peut répondre à mon sujet de thèse à savoir si il peut s'insérer dans la trajectoire d'innovation des biotechnologies ?

Lucie : euh je pense que oui mais dans encore un peu de temps et on revient sur la question de l'avant qui est quand il y aura un vrai labo Pharma en orbite là oui là pour l'instant on est encore au début c'est pas avec un microscope et une mini centrifuge qu'on va révolutionner les Biotechs et je pense vraiment que quand on arrivera à avoir un laboratoire automatisé qu'on aura plus trop besoin de l'astronaute ou de l'opérateur humain en orbite qu'on pourra tout faire du sol qu'on pourra faire des échantillons monter des choses que ça coûtera pas cher que vraiment les coûts de l'accès à l'espace vont être divisées encore là oui ça s'inscrira pleinement ça sera en fait comme une CRO mais dans l'espace, je pense que d'ici 10 ans la réponse est oui !

Yvan : Merci à toi pour cet entretien, tes réponses me seront d'une grande aide pour la rédaction de ma thèse.

Verbatims :

-« le New Space pour moi c'est un changement interne à l'échelle internationale de l'industrie spatiale changement global avec des nouveaux entrants des nouvelles façons de faire des nouveaux modèles économiques. »

-« On est sur des approches, qui ont beaucoup pris du digital et des entreprises qui travaillent sur internet pour pouvoir faire des choses qu'on n'était pas capable de faire avant, avec nos process et nos façons de faire historique »

-« la place de la santé dans le New Space c'est minime »

-« pour le New Space le plus gros secteur commercial, c'est le secteur des télécommunications spatiales »

-« les tendances lourdes du New Space c'est bien évidemment la commercialisation de l'orbite basse »

-« je sais pas si c'est un outil émergent parce que ça fait 50 ans qu'on utilise la micropesanteur pour faire tout un tas de choses »

- « on dit micropesanteur et non pas microgravité qui est un anglicisme »
- « c'est un environnement unique qu'on est actuellement incapable de répliquer sur terre ce qui a des avantages et des inconvénients »
- « ces services providers sont ces industriels qui ont été choisis pour offrir du service commercial aux entreprises et aussi aux scientifiques qui veulent aller plus vite qui veulent passer par les process sûr dans le spatial. C'est donc des opérateurs privés d'infrastructures en orbite basse.»
- « le laboratoire miniature en orbite [...] y a des choses très limitées [...] je pense qu'on pourrait intégrer et moderniser automatiser énormément de choses et avoir vraiment un vrai labo Pharma en orbite »
- « on est encore au début c'est pas avec un microscope et une mini centrifuge qu'on va révolutionner les Biotechs »
- « je pense vraiment que lorsque l'on arrivera à avoir un laboratoire automatisé et qu'on aura plus trop besoin de l'astronaute [...] là oui on s'inscrira pleinement dans cette trajectoire d'innovation des biotechnologies. Cela sera en fait comme une CRO mais dans l'espace, je pense que d'ici 10 ans la réponse est oui ! »

ANNEXE 2 : SYNTHÈSE DES DIFFÉRENTS ENJEUX DES THÉRAPIES GÉNÉRIQUE ET CELLULAIRE

Thérapie génique	Enjeux communs	Thérapie cellulaire
ENJEUX MÉDICAUX • Maladies génétiques rares (déficits immunitaires, maladies neuromusculaires, métaboliques, du sang, de la vision, du foie, de la peau...) • Cancers (lymphomes, leucémies) • Maladies neurologiques (Parkinson...) • Maladies cardiovasculaires • Maladies infectieuses (sida...)	ENJEUX JURIDIQUES • Réglementation spécifique (directives européennes)	ENJEUX MÉDICAUX • Maladies dégénératives (dégénérescence de la rétine, arthrose, Parkinson, Huntington, myopathies...) • Insuffisance cardiaque • Ulcères de la peau • Diabète • Cancers du sang
ENJEUX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES • Gène en cause isolé • Transport du gène thérapeutique (conception du vecteur viral...) • Bon ciblage des cellules à traiter • Fonctionnement durable	ENJEUX SOCIO-ÉCONOMIQUES • Marché encore balbutiant • Coût très élevé des médicaments actuels • Accessibilité au plus grand nombre • Approche pharmaco-économique	ENJEUX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES • Cellules souches - adultes : dans le sang, la peau, l'intestin... - pour des greffes autologues - embryonnaires : nombreux débouchés

du gène thérapeutique • Maîtrise des risques (réaction immunitaire, génotoxicité)	(organismes sociaux, mutuelles...)	thérapeutiques par leur pluripotence - iPS : produites en laboratoire par reprogrammation de l'état souche • Procédés de différenciation en types cellulaires d'intérêt thérapeutique • Maîtrise des risques (cancérogénicité, réaction immunitaire)
ENJEUX ÉTHIQUES • Modification génétique des cellules traitées • Respect des législations contre la thérapie génique des cellules germinales • Transmission de gènes délétères	ENJEUX INDUSTRIELS • Médicaments complexes difficiles à produire de façon reproductible • Production GMP, qualité, pureté • Optimisation, standardisation pour l'industrialisation des procédés	ENJEUX ÉTHIQUES • Cellules souches issues d'embryons (écartés de projets parentaux et destinés à destruction) • Dons de cellules pour lignées iPS (encadrer le consentement car potentiellement immortelles) • Recherche sur les cellules souches embryonnaires (soumise à la loi de bioéthique) • Divergence internationale des réglementations

		(Stem cell tourism)
--	--	---------------------

ANNEXE 3 : PROTOCOLE GENERAL DE RECHERCHE SUR LES ORGANOÏDES

En raison de la complexité croissante des organoïdes et d'autres systèmes cellulaires 3D, des techniques d'imagerie et d'analyse 3D plus sophistiquées sont nécessaires pour caractériser avec précision et efficacité ces bioessais. Actuellement, les systèmes d'imagerie confocale automatisés et les logiciels d'analyse d'images 3D sont couramment utilisés pour aider les chercheurs à simplifier leurs protocoles et à obtenir des résultats optimaux.

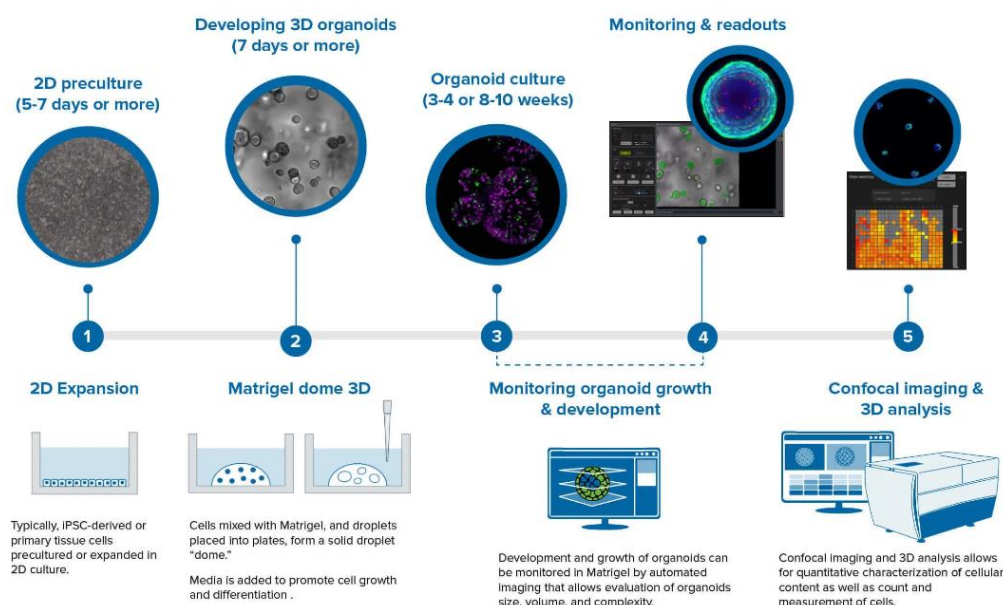


Figure 29: Schéma des différentes étapes de recherche sur les organoïdes

Étape 1 : Préculture 2D

Les organoïdes sont dérivés de cellules primaires (par exemple, intestin, poumon ou rein) ou de cellules souches pluripotentes induites. Les cellules souches sont capables de se différencier et de s'auto-assembler en divers organoïdes spécifiques aux tissus.

Étape 2 : Développement d'organoïdes 3D

En règle générale, les cellules sont prémélangées avec Matrigel et les gouttelettes sont placées dans des plaques à 24 puits à température ambiante. La plaque est ensuite placée dans un incubateur pour former des gouttelettes de dômes solides. Du milieu est ensuite ajouté pendant au moins 7 jours pour favoriser la croissance et la

différenciation cellulaire dans des tissus spécifiques (cerveau, intestin, poumon, etc.). Ce milieu comprend des protéines de la matrice extracellulaire (ECM) et divers facteurs de croissance qui varient en fonction du type de tissu à cultiver.

Étape 3 : Culture d'organoïdes

La culture organoïde est un processus long qui peut comprendre plusieurs étapes utilisant différents supports. Au cours de ce processus, la santé des cellules doit être surveillée (par imagerie), qui est souvent utilisée pour comprendre la biologie du développement et des tissus.

Étape 4 : Surveillance et résultats

Les organoïdes doivent être surveillés et caractérisés avant l'expérimentation pour s'assurer qu'ils ont une organisation et une différenciation appropriée. L'imagerie à haut contenu permet de surveiller et de visualiser la croissance et la différenciation des organoïdes, la reconstruction 3D de la structure, l'analyse complexe de la structure des organoïdes, la morphologie et la viabilité des cellules et l'expression de différents marqueurs cellulaires.

Étape 5 : Imagerie confocale et analyse 3D

L'imagerie confocale et l'analyse 3D des organoïdes permettent de visualiser et de quantifier les organoïdes et les cellules qui les composent. La caractérisation de plusieurs descripteurs organoïdes quantitatifs peut être utilisée pour étudier les phénotypes de la maladie et les effets composés.

ANNEXE 4 : DESCRIPTION DES SERVICES PROVIDERS EUROPEEN

	Types de services	Installation commerciale	Compagnie	Pays	Gamme de prix	Délai de vol	Description
En operation	Fournisseurs de services commerciaux pour la micropesanteur interne	ICE Cubes	Services d'applications spatiales	Belgique	50k€ pour une expérience de 1U et 4 mois dans l'ISS	9 à 12 mois selon le niveau d'aide technique requis	ICE Cubes est une plateforme interne de l'ISS utilisée pour réaliser des expériences dans le module Columbus. En général, le client propose son expérience et construit ensuite son propre matériel pour l'adapter au module ICE Cubes. Les services ICE Cubes offrent différents niveaux de services allant de la fourniture du cube d'expérimentation ICE Cubes (de taille 1U) à l'aide à la conception du matériel expérimental, en passant par la fourniture d'un ensemble complet de matériel expérimental, les tests de service, le lancement, l'installation sur la station et le retour de la charge utile (si souhaité).
		Bioreactor Express	Kayser Italia Srl	Italie	A partir de 160k€ (par expérience, 8 ECs, durée 14 jours sur ISS)	12 mois ou moins	Bioreactor Express est un service qui exploite l'incubateur KUBIK de l'ESA en fournissant des bioréacteurs. Il mesure 37 x 37 x 37cm et est composé d'une chambre thermique de 26x26x12,3cm. Des expériences automatiques autonomes peuvent être réalisées en utilisant l'énergie fournie par l'installation. La chambre thermique peut être équipée d'inserts amovibles. La conception du matériel d'expérimentation doit prévoir un fonctionnement

							automatique. Il est possible d'utiliser un matériel d'expérimentation à commande manuelle que l'équipage retire de l'incubateur pour les opérations.
		Science Box	YURI GmbH	Allemagne	de 10k€ - 30k€	A partir de 6 mois	ScienceBox est une boîte de 1U à 7U qui accueille les dispositifs ScienceShells. Le matériel ScienceShell est composé de conteneurs d'expériences standard (Outer Shell) et d'inserts d'expériences spécifiques (InnerShell). Yuri apporte son expertise pour adapter les ScienceShells et ScienceBox à l'expérimentateur.
		NanoRacks Black Box	NanoRacks Space Outpost Europe	Italie / US	45k€ - 450k€	9-18 mois	La BlackBox est une plateforme télécommandée qui a fait l'objet de recherches entièrement intégrées au sol et complètement confinées par l'équipage d'astronautes. La plateforme, de la taille d'un casier, est connectée à l'ISS en orbite pour l'alimentation et les données. BlackBox permet de réaliser plusieurs expériences simultanément.
		NanoRacks Plate Reader-2 and reactor microplates	NanoRacks Space Outpost Europe	Italie / US	45k€ - 450k€	9-18 mois	Le Plate-Reader-2 de Nanoracks est un SpectraMax M5e de Molecular Devices reconfiguré qui peut fonctionner en quatre modes : Absorbance UV-Visible, Intensité de Fluorescence, Fluorescence résolue dans le temps et Polarisation de Fluorescence. Il offre donc l'avantage de plusieurs modes de détection sur une seule plateforme, ainsi que des capacités de lecture de plaques supérieures et inférieures. En outre, il dispose d'une capacité de régulation

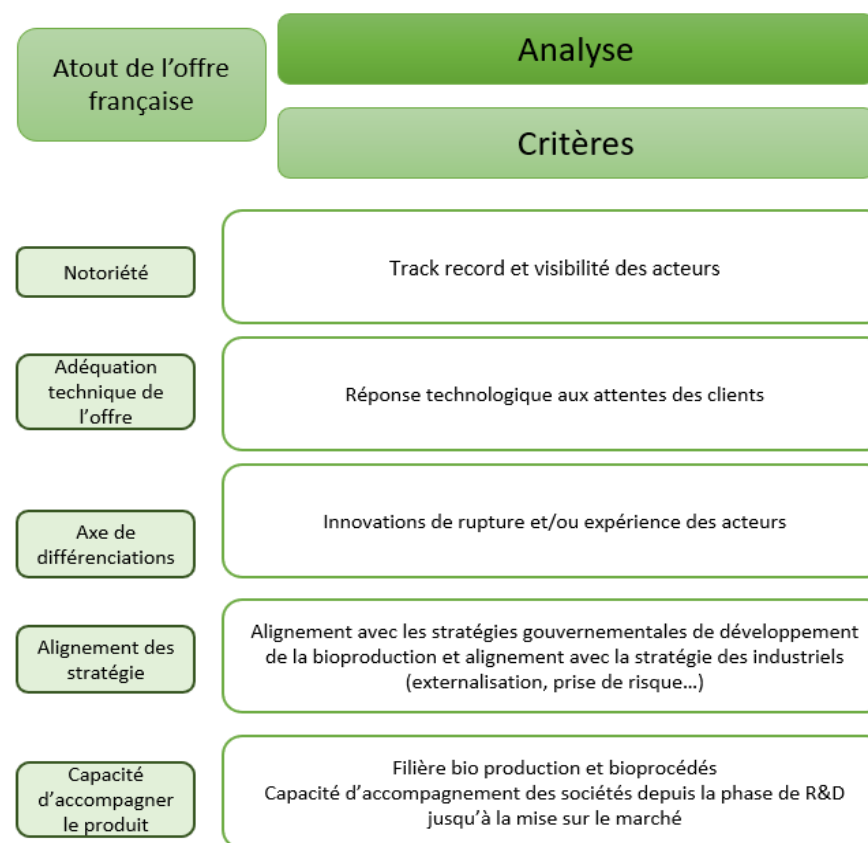
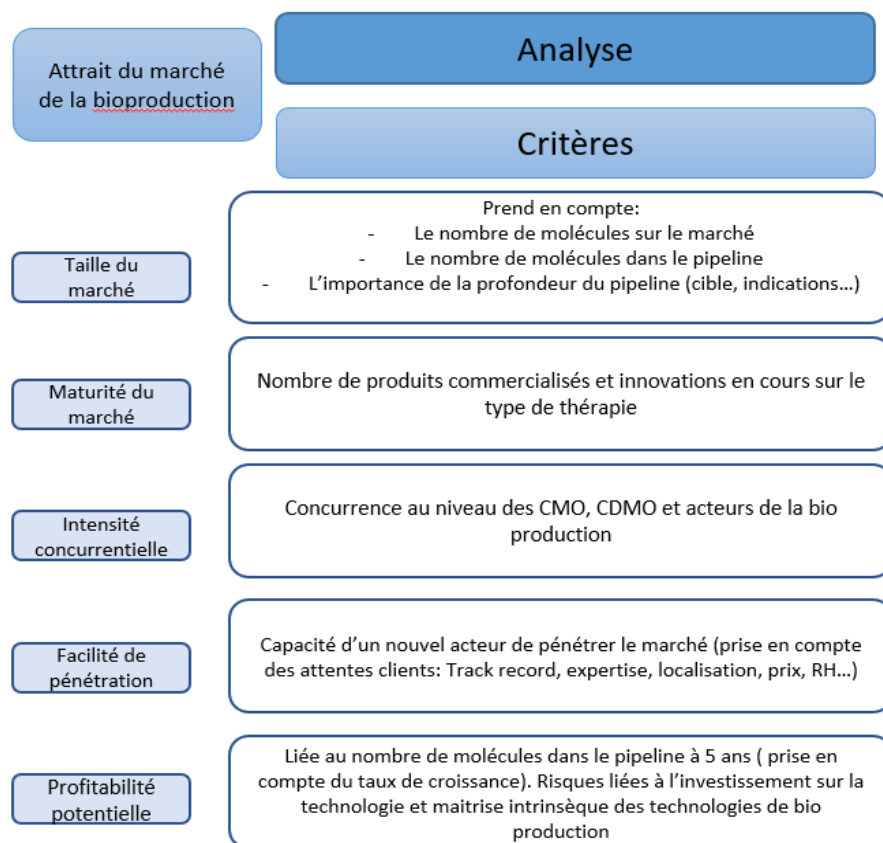
							thermique qui rend possible l'incubation à long terme d'échantillons, par exemple pour mesurer la croissance microbienne ou surveiller l'expression de gènes rapporteurs.
		NanoRacks NanoLab	NanoRacks Space Outpost Europe	Italie/ US	A partir de 35k\$ pour les expériences commerciales	1 an	Un NanoLab est un module de 10 x 10 x 10 cm qui abrite une expérience scientifique avec une interface NanoRacks Platforms 1&2 ou Frame-3 pour les expériences plus importantes. Le NanoLab peut accueillir n'importe quelle expérience à condition que le bon matériel soit développé par l'expérimentateur. Ils proposent de multiples offres de services pour accompagner l'expérimentateur dans la conception et le développement de l'expérience.
		Kirara	Japan Manned Space Systems Corporation(JAMSS)	Japon	inconnue	4 mois	Kirara fournit des capacités de croissance de cristaux de protéines. Le nom de leur charge utile est incubateur de type JAMSS Cube et il est conçu pour être installé dans l'installation ICE Cubes, dans l'ISS. Le Cube peut accueillir 96 cubes de cristallisation pour mener plusieurs études et comparer les paramètres utilisés dans chacune des études. Kirara offre un service allant de la revue de sécurité à la récupération des données.
		SPACE PHARMA	SpacePharma SA	Suisse (Israël, US)	A partir de 90k€	1 an	SpacePharma base son système sur la technologie des laboratoires sur puce et l'exécution automatisée dans les verticaux des sciences de la vie et des sciences physiques. Le système SpacePharma peut être utilisé soit sur l'ISS avec l'un de ses partenaires d'intégration (le laboratoire

							NEXUS), soit dans un nanosatellite (le laboratoire DIDO), selon les besoins de l'expérience. Le laboratoire NEXUS est un laboratoire de culture cellulaire miniaturisé qui prend en charge quatre expériences de culture cellulaire entièrement automatisées. Les chambres de culture individuelles ont la capacité de mélanger des milieux et différents fluides d'essai sur des cellules vivantes pour aider à étudier les changements de croissance dus à la micropesanteur. Les caractéristiques spéciales du laboratoire Nexus comprennent un spectromètre de masse et un microscope intégrés qui permettent aux chercheurs d'accéder aux analyses embarquées et aux résultats en temps quasi réel.
Plateformes futures, pas encore disponibles	Plate-forme externe	Science Taxi	YURI GmbH	Allemagne	inconnue	A partir de 6 mois	ScienceTaxi est une installation de recherche permettant d'étudier la biologie et les sciences de la vie (plantes, animaux, micro-organismes) dans un environnement à gravité réduite. Il peut prendre en charge la culture, la stimulation et le fonctionnement autonome des expériences dans un volume expérimental régulé. Il peut être adapté à plusieurs installations spatiales, notamment l'ISS et d'autres plates-formes spatiales LEO, mais aussi à de futurs laboratoires lunaires.
	Flyers gratuits et	Space Rider	Altec SpA	Italie	inconnue	inconnu	Space Rider (Space Reusable Integrated

	nouveaux modules en développement		ThalesAlenia Space	Italie			Demonstrator for Europe Return) est un véhicule sans équipage qui sera lancé en 2023 pour sa première mission. Il reste en orbite pendant 2 mois avant de revenir sur Terre et permet de mener automatiquement de multiples expériences. Le Space Rider peut accueillir les plateformes d'autres fournisseurs de services tels que la Science Box, les ICE Cubes, etc.
		Dream Chaser for European Utilisation	OHB/SNC	Allemagne / US	inconnue	inconnu	Le Dream Chaser est un futur vaisseau spatial réutilisable américain développé par Sierra Nevada Corporation pour transporter à la fois des cargaisons et des équipages en LEO. L'ESA évalue actuellement la faisabilité de son utilisation pour la recherche en LEO comme pour les opérations post-ISS. Son premier vol est prévu en 2022..
		Forge Star	Space Forge	UK	inconnue	inconnu	ForgeStar Orbital Vehicle 1 (FSOV-1) est un satellite modulaire flexible qui se compose du module orbital et d'une capsule de micropesanteur interchangeable. Il est innovant car il a la capacité de ramener la charge utile sur Terre grâce à une technologie non ablative qui réduit l'impact de l'atterrissage. Ce petit satellite est donc à la fois fiable et sûr, et il permet également un retour sur Terre avec un nouveau lancement du véhicule, ce qui en diminue le coût.
		Space Cargo Unlimited	Space Cargo Unlimited	Luxembourg	inconnue	inconnu	Space Cargo Unlimited vise à fournir des vaisseaux spatiaux pressurisés avec une capacité de retour pour offrir des opportunités de recherche en LEO. Sa filiale

							de biotechnologie, Space Biology Unlimited, a lancé le 2 novembre 2019 le premier programme de recherche complet dirigé par le secteur privé sur l'ISS : la mission WISE, avec un accent particulier sur l'avenir de l'agriculture pour une Terre en mutation. Ils ont développé plusieurs expériences dans l'ISS, avec l'aide des agences spatiales nationales et européennes.
	Fournisseur de services	HOSTmi	HOSTmi	Allemagne	inconnue	inconnu	HOSTmi propose de rechercher des opportunités de vol et des "hôtes" adaptés, en fonction de l'expérience spatiale / de la charge utile, depuis les véhicules suborbitaux et les satellites orbitaux - y compris les capacités de l'ISS - jusqu'aux plateformes de l'espace profond. HOSTmi propose des offres centralisées de fournisseurs, l'accès à des services de soutien essentiels à la mission, un support technique centralisé, des formules de financement et d'assurance.

ANNEXE 5 : MATRICE ATOUTS-ATTRAIT





VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

INTERET DE L'ENVIRONNEMENT SPATIAL POUR DES INNOVATIONS EN BIOTECHNOLOGIES

Résumé

Industrie en plein essor, les biotechnologies (biotechs) ont permis d'explorer de nouveaux champs d'application, que ce soit dans l'industrie, la santé ou l'agriculture. Cette application de la science et de la technologie à des organismes vivants, d'organismes vivants est aujourd'hui la clé de l'innovation. Avec la trajectoire technologique que suivent les biotechs, les nouvelles opportunités technologiques continuent de gagner en importance. Ces dernières années, les organisations de recherche et développement (R&D) en biotechnologie, en particulier le développement de produits pharmaceutiques, sont souvent confrontées à un marché difficile comme en témoigne la hausse des coûts de R&D (*Hu et al., 2007*). Ainsi, le changement de paradigme dans la découverte de médicaments est largement motivé par la pression sur la découverte de médicaments innovants. Dans le même temps, l'industrie spatiale est confrontée à une période de reconsidération de son modèle d'organisation avec l'émergence d'un mouvement appelé New Space dont les nouveaux acteurs qui le composent contribuent en partie à l'avènement des biotechnologies. Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse est de montrer comment les conditions uniques représentées par l'environnement spatial peuvent être intégrées dans la trajectoire d'innovation technologique que suit le domaine des biotechnologies. Par exemple, l'absence de gravité facilite l'utilisation de nombreux matériaux, tels que les matériaux à faible viscosité pouvant être utilisés pour la production de masse de cellules souches et l'impression 3D de tissus biologiques. De même, nous savons que la micropesanteur que rencontrent les astronautes au sein de la Station Spatiale Internationale (=ISS) accélère drastiquement le vieillissement, la dégénérescence musculaire et osseuse, ect. En conséquence, les scientifiques peuvent utiliser ces conditions d'apesanteur pour modéliser la progression de maladie et même les processus de vieillissement plus rapidement qu'en observant ces processus sur Terre, ce qui va permettre de conduire à des innovations certaines en biotechnologie.

TITLE

INTEREST OF THE SPACE ENVIRONMENT FOR INNOVATIONS IN BIOTECHNOLOGIES

Summary

Biotechnologies (biotechs) are a booming industry that has opened up new fields of application, whether in industry, health or agriculture. This use of living organisms is now the key to innovation. With the technological trajectory that biotechs are following, new technological opportunities continue to gain in importance. In recent years, biotechnology research and development (R&D) organizations, particularly pharmaceutical development, often face a difficult market as evidenced by rising R&D costs (*Hu et al., 2007*). Thus, the paradigm shift in drug discovery is largely driven by the pressure to discover innovative drugs. At the same time, the space industry is facing a period of reconsideration of its organizational model with the emergence of a movement called New Space, whose new actors contribute in part to the advent of biotechnologies. In this context, the objective of this thesis is to show how the unique conditions represented by the space environment can be integrated into the technological innovation trajectory that the biotechnology field is following. For example, the absence of gravity facilitates the use of many materials, such as low viscosity materials that can be used for mass production of stem cells and 3D printing of biological tissues. Similarly, we know that the microgravity experienced by astronauts on the International Space Station (=ISS) gradually accelerates aging, muscle and bone degeneration, etc. As a result, scientists can use these weightlessness conditions to model disease progression and even aging processes faster than observing these processes on Earth, which will lead to certain innovations in biotechnology.

Mots-clés

micropesanteur, New space, biotechnologie, recherche & développement, industrie pharmaceutique, trajectoire technologique, innovation, station spatiale internationale