

**Séminaire
Ressources Technologiques
et Innovation**

organisé grâce aux parrains
de l'École de Paris :

Air France

Algoé²

Alstom

ANRT

Areva²

Cabinet Regimbeau¹

Caisse des Dépôts et Consignations

CEA

Chaire "management de l'innovation"

de l'École polytechnique

Chambre de Commerce

et d'Industrie de Paris

CNRS

Conseil Supérieur de l'Ordre

des Experts Comptables

Danone

Deloitte

École des mines de Paris

EDF

Entreprise & Personnel

ESCP-EAP

Fondation Charles Léopold Mayer

pour le Progrès de l'Homme

France Télécom

FVA Management

Roger Godino

Groupe ESSEC

HRA Pharma

IDRH

IdVectoR¹

La Poste

Lafarge

Ministère de l'Industrie,

direction générale des Entreprises

Paris-Ile de France Capitale

Economique

PSA Peugeot Citroën

Reims Management School

Renault

Saint-Gobain

Schneider Electric Industries

SNCF¹

Thales

Total

Ylios

¹ pour le séminaire

Ressources Technologiques et Innovation

² pour le séminaire Vie des Affaires

(liste au 1^{er} mars 2009)

**PENSER L'INNOVATION DANS LES SERVICES :
LE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE**

par

Pascal SOULARUE

Fondateur de PartnerChip

Yves DARCOURT LÉZAT

Humatech Horizon

Séance du 12 novembre 2008

Compte rendu rédigé par Élisabeth Bourguinat

En bref

C'était en 1993. À l'issue d'une compétition acharnée, une équipe française réalisait une première mondiale dans le décryptage du génome humain. Chercheur au sein de cette équipe pionnière du Généthon, Pascal Soularue a fondé PartnerChip en 2005 dans le cadre d'un essaimage du CEA, pour mettre au service de l'innovation, de la recherche pharmaceutique et des pratiques médicales les avancées réalisées il y a quinze ans. Utilisant les plateformes technologiques qu'il a activement aidé à concevoir et à développer, il passe d'une innovation centrée sur le matériel technologique à une innovation de type "services" centrée sur le décryptage des mécanismes cellulaires à des fins de diagnostic biogénétique. Cette approche dénote par rapport aux représentations habituelles de l'innovation. Reste à convaincre les financeurs privés et publics du caractère innovant d'une entreprise de services, alors qu'ils ont tendance à privilégier les plateformes technologiques et l'innovation "dure".

*L'Association des Amis de l'École de Paris du management organise des débats et en diffuse
des comptes rendus ; les idées restent de la seule responsabilité de leurs auteurs.
Elle peut également diffuser les commentaires que suscitent ces documents.*

EXPOSÉ de Pascal SOULARUE et Yves DAR COURT LÉZAT

Yves Darcourt Lézat : J'ai débuté dans le conseil dans les années 1970, au sein du cabinet Eurequip, qui très tôt s'est intéressé à la place des services dans les processus d'innovation. J'ai ensuite mené de front des responsabilités d'ingénierie et de management des ressources humaines, ainsi qu'une thèse en sciences sociales sur les représentations des techniques, avant de créer en 1988 Humatech Horizon, une société de recherches appliquées en sciences sociales. Une partie importante de notre activité consiste à accompagner des personnes et des organisations dans leur parcours, et c'est dans ce cadre que j'ai travaillé avec Pascal Soularue sur la dimension innovante des services proposés par sa société, et inversement sur la valeur ajoutée du service dans les processus d'innovation.

À travers la présentation du parcours de Pascal Soularue, nous souhaitons souligner la place du service apporté par sa société dans les processus d'innovation en génétique moléculaire et en thérapie génique, ainsi que les obstacles auxquels sa démarche se trouve confrontée.

Pascal Soularue : Après un diplôme d'ingénieur agroalimentaire et un DEA de nutrition, j'ai décidé de m'orienter vers la génétique et j'ai donc suivi un DEA de chimie organique, avant de préparer une thèse sur la génétique bactérienne dans le cadre d'une convention CIFRE (Convention industrielle de formation par la recherche) avec Sanofi. À la fin de l'année 1987, ayant terminé mon doctorat, je ne savais trop vers quel métier me tourner. Sanofi me proposait un poste en production dans l'une de ses usines, mais cela ne m'intéressait guère. Tout à fait par hasard, j'ai découvert à la télévision le premier Téléthon et à la fin de l'émission, ma décision était prise. Le générique indiquait l'adresse du Centre d'études en polymorphisme humain (CEPH) dirigé par Jean Dausset, prix Nobel de médecine. J'ai appelé le CEPH dès le lendemain et j'ai présenté ma candidature pour un poste, quel qu'il soit, dans la recherche en génétique. On m'a proposé de prendre la place d'une technicienne qui partait en congé maternité. J'ai achevé ma thèse le 31 janvier et j'ai pris mon poste dès le 1^{er} février.

Les cartes du génome humain

Cet emploi m'a permis de rencontrer Daniel Cohen, un homme étonnant dont le projet était extrêmement ambitieux : « *Travailler chacun dans notre coin sur un gène ne nous mènera nulle part. Nous devons essayer de localiser l'ensemble des gènes impliqués dans des pathologies afin de progresser plus vite vers la recherche de thérapies. Soyons les premiers au monde à établir les cartes du génome humain !* » En 1991, j'ai rejoint son équipe dans le laboratoire du Généthon, créé grâce aux fonds collectés lors des premières opérations Téléthon. J'ai ainsi eu la chance de participer à la formidable aventure des cartes du génome humain, qui a nécessité un changement radical d'échelle dans nos méthodes.

Au lieu de travailler avec deux éprouvettes et trois tubes à essai, nous devions manipuler des dizaines de milliers d'échantillons chaque jour. Nous utilisions pour cela des robots que nous avons dû entièrement concevoir, construire et installer dans le sous-sol du bâtiment. Nous les appelions Saturnin et Barbara, noms correspondant au premier jour de leur mise en route. La mise en œuvre du projet nous mobilisait 24 heures sur 24 : comme il s'agissait de prototypes, nous devions parfois nous lever trois fois par nuit pour aller les réinitialiser. Du coup, il m'arrivait de passer la nuit dans l'hôtel Formule 1 situé au pied du laboratoire. C'était une époque passionnante : nous réalisions exactement ce que nous avions annoncé. En 1996, nous avons publié les premières cartes du génome humain, qui ont été présentées à l'UNESCO et mises à la disposition de la communauté scientifique mondiale.

Un essaimage du CEA

L'AFM (Association française contre les myopathies) a alors décidé de se consacrer à une nouvelle mission, la recherche de thérapies, activité qui techniquement m'intéressait beaucoup moins. Après avoir traité des dizaines de millions d'échantillons par jour, revenir à l'étude de quelques gènes ou de quelques pathologies ne m'attirait guère.

J'ai appris que le CEA cherchait quelqu'un pour développer une plateforme de puces à ADN sur le site d'Évry, autour d'une problématique intéressante : comment une cellule saine évolue-t-elle lorsqu'elle a été irradiée à l'occasion d'un traitement anticancéreux ? Ne risque-t-elle pas, quelques années plus tard, de devenir elle-même une source de récurrence ?

J'ai accepté ce poste et j'ai travaillé au CEA de 1998 à 2004, avec une triple mission. Nous devions tout d'abord mettre en œuvre cette plateforme, ce qui nous a pris deux ans, puis l'ouvrir à la communauté scientifique, ce que nous avons fait en distribuant à prix coûtant plus de 20 000 puces à une centaine de laboratoires européens. Notre troisième mission consistait, dans la mesure où cela paraissait opportun et possible, à créer une société pour exploiter cette plateforme. L'essai s'est effectué en 2005 et j'ai fondé PartnerChip, une société de services en diagnostic génétique avec un premier champ d'intervention dans le domaine de la santé humaine.

Le diagnostic génétique

On estime qu'il existe entre 6 000 et 8 000 maladies génétiques. Certaines d'entre elles ne touchent que quelques dizaines d'individus ; d'autres, quelques milliers. Au total, ces maladies génétiques concernent 27 millions de personnes en Europe. Or, on ne connaît que pour 2 000 d'entre elles le gène responsable de la maladie. Pire, même si une thérapie était mise au point pour certaines de ces maladies, elle risquerait de n'être efficace que pour une petite partie des patients, faute d'un diagnostic moléculaire précis permettant d'adapter le traitement au malade.

Une maladie génétique provient d'une séquence défectueuse dans l'un des 28 000 gènes qui composent le génome humain. Pour prendre une image, c'est l'équivalent d'une faute d'orthographe dans une encyclopédie de 2 millions de pages. Le diagnostic génétique permet, pour chaque patient, d'identifier précisément la séquence qui rend le gène défectueux et qui est à l'origine de l'apparition de la maladie. Ce diagnostic est donc indispensable pour appliquer de façon efficace les thérapies lorsqu'elles seront mises au point.

C'est à partir de cette idée que nous avons créé PartnerChip. Nous avons constaté que, même en l'absence de thérapies, il existait déjà un marché potentiel considérable. Je rencontre régulièrement des familles de patients qui errent depuis des années d'hôpital en hôpital, à la recherche d'un diagnostic fiable : cela ne devrait plus être acceptable avec les technologies dont nous disposons aujourd'hui.

Les puces à ADN

La méthode que nous utilisons est celle des puces à ADN, qui permet de comparer l'activité d'une cellule saine et celle d'une cellule malade, afin de déterminer quels gènes sont potentiellement impliqués dans la maladie.

Chaque cellule comprend un noyau à l'intérieur duquel est stocké notre patrimoine génétique. Celui-ci fonctionne comme une bibliothèque d'archives : on n'a pas le droit d'emprunter les documents, mais seulement de les photocopier. Lorsque la cellule a besoin de fabriquer une protéine, l'insuline par exemple, elle envoie un message au noyau pour lui demander le "modèle" de cette protéine. À l'intérieur du noyau, un système de photocopie se met en place, recopie le modèle et l'envoie en grand nombre dans la cellule, sous forme d'ARN messagers qui portent le modèle jusqu'aux organites cellulaires en charge de la fabrication des protéines, les ribosomes. Ce sont ces ARN messagers que nous capturons et analysons, car ils nous renseignent de façon très précise sur le fonctionnement de la cellule. Cette démarche revient à prendre une photo du comportement de la cellule à un instant donné, comportement qui peut varier en fonction d'un grand nombre de paramètres (division de la cellule, pathologie, agressions extérieures...). L'activité et l'image d'une cellule malade et celles d'une cellule saine ne seront pas identiques.

La puce à ADN se présente comme un support miniaturisé d'un centimètre carré sur lequel on peut synthétiser des millions de sondes d'ADN, représentatives de l'ensemble des gènes d'un individu. Chaque sonde est caractéristique d'un endroit précis du génome. Après avoir prélevé des échantillons biologiques, par exemple de peau ou de moelle osseuse, nous isolons les cellules et nous purifions les ARN messagers, puis nous les marquons à l'aide d'un fluorochrome, par exemple en rouge pour les ARN messagers prélevés sur un individu sain et en vert pour ceux qui ont été prélevés sur un individu malade. L'ensemble est alors incubé avec la puce à ADN. Les brins d'ARN s'hybrident avec les sondes portées par la puce : l'ADN se présentant comme une double hélice composée de deux brins complémentaires, les brins des deux populations (cibles) se reconnaissent mutuellement et s'accrochent à leurs brins complémentaires (sondes fixées sur la puce). Après le lavage de la puce, ne restent présents que les brins parfaitement homologues.

La lecture de la puce à l'aide d'un laser, sonde par sonde, permet d'obtenir la liste des gènes différentiellement exprimés au sein des deux populations de cellules, cellules saines et cellules malades, ouvrant ainsi autant de pistes pour la compréhension des mécanismes et la mise en place de thérapies appropriées à la pathologie étudiée.

La technique du séquençage

Il existe d'autres techniques d'aide au diagnostic génétique, comme le séquençage haut débit. Pour prendre une image, le séquençage permet de détecter les fautes d'orthographe ou de frappe en lisant les gènes lettre à lettre, alors que la puce à ADN identifie les fautes de syntaxe dans l'organisation de la phrase ou des paragraphes.

La technique du séquençage a déjà été utilisée pour la cartographie du génome. Aujourd'hui, elle revient en force car elle s'est miniaturisée et permet de lire la séquence de milliers de gènes en parallèle, ce qui a beaucoup accéléré le processus. Il y a cinq ans, tous les hôpitaux voulaient s'équiper en plateformes de puces à ADN et ont sollicité pour cela des financements des agences nationales, voire de l'Europe. Aujourd'hui, ces équipements sont généralement couverts d'une bonne couche de poussière, car ils sont sous-utilisés. En effet, il ne suffit pas de posséder une plateforme technologique : il faut également disposer des compétences de bio-analyse et de bio-statistique permettant de réaliser les diagnostics, ce qui n'est généralement pas le cas dans les hôpitaux. Malgré ces difficultés, tous les laboratoires hospitaliers veulent désormais se procurer des plateformes de séquençage haut débit, qui coûtent encore plus cher (500 000 euros au lieu de 150 000) et connaîtront probablement le même sort, car chaque analyse de séquençage haut débit porte sur 3 milliards de paramètres (contre 4 millions pour les puces à ADN) et dure quelques semaines, analyses comprises, contre 72 heures pour une puce à ADN.

Si la technique du séquençage haut débit connaît aujourd'hui un effet de mode comparable à celui dont ont fait l'objet les puces à ADN il y a quelques années, les deux méthodes sont en réalité parfaitement complémentaires. Nous envisageons d'ailleurs d'acquérir une de ces nouvelles plateformes, ou en tout cas d'y avoir accès grâce à des partenariats, afin de fournir des diagnostics encore plus précis.

L'offre de services de PartnerChip

Yves Darcourt Lézat : Venons-en maintenant au cœur du sujet, c'est-à-dire à l'offre de services proposée par PartnerChip. Cette offre s'adresse à la fois à des laboratoires de recherche en génétique moléculaire, à des industriels de la pharmacie, et plus généralement, à toutes les structures, privées ou publiques, qui souhaitent mettre la génétique au service de leurs pratiques sanitaires. Elle intéresse également les malades, associations de malades et tous ceux qui placent leurs espoirs dans le traitement des maladies génétiques.

Le métier de PartnerChip est à la fois un métier de veille et un métier de diagnostic moléculaire. Il prolonge et accompagne le processus de recherche et il prépare les processus d'industrialisation. Ses services s'organisent autour d'un fil rouge que nous avons appelé l'aide au design expérimental (ADE). Comme dans tous les métiers de services, les

prestations s'organisent autour de deux pôles : appui au maître d'ouvrage, pour l'aider à poser une problématique et à définir une stratégie expérimentale adaptée ; maîtrise d'œuvre, pour assurer la mise en œuvre de cette stratégie expérimentale et remettre au client les livrables nécessaires aux étapes ultérieures du processus d'innovation : diagnostics, validations croisées, publications conjointes, outils de tests...

Les différentes étapes de la prestation sont les suivantes : accompagnement du client dans la "mise en équation" de son problème, établissement du cahier des charges, conception d'un protocole expérimental avec choix du dispositif le plus adapté (puce à ADN ou autre dispositif), définition des modalités de traitement informatique et d'interprétation des résultats. La prestation peut s'arrêter là, dans le cadre d'un conseil au maître d'ouvrage, ou aller jusqu'à la réalisation des mesures, la formulation du diagnostic et la mise au point des livrables.

PartnerChip peut également développer des outils "tests" (au sens d'un "alcootest") prenant la forme d'objets techniques mis à la disposition de ses clients pour identifier des pathologies mais aussi pour des applications très variées : détecter des maladies nosocomiales en milieu hospitalier, vérifier la qualité de l'eau, ou encore tester la présence d'un OGM dans des produits agricoles ou alimentaires.

Enfin, PartnerChip peut aussi valider des techniques de séquençage, les croiser avec des techniques de puces, participer à des copublications, etc.

Valeur ajoutée et innovation

Pascal Soularue : La valeur ajoutée des services que nous proposons et leur caractère innovant semblent faciles à démontrer. La méthode de diagnostic génétique que nous utilisons peut s'appliquer à environ 5 000 maladies génétiques simples, mais également à de très nombreuses maladies génétiques complexes, comme le cancer du sein, le cancer de la prostate ou certaines maladies du foie : les perspectives sont immenses. Et en remplaçant l'ADN par des protéines, de nombreuses applications nouvelles et complémentaires sont envisageables, en adaptant chaque fois l'offre à la problématique du secteur envisagé, du marché et du client.

Notre démarche est également innovante à un autre niveau : la pratique du diagnostic s'inscrit à contre-courant de la tendance des utilisateurs à se centrer sur la recherche de solutions thérapeutiques et de molécules miracles. Se donner les moyens de poser convenablement le problème pour mieux le résoudre est une démarche innovante au regard des pratiques dominantes chez de nombreux industriels.

Elle a également une dimension économique, en aidant nos clients à ne pas se fourvoyer et à ne pas se lancer dans des analyses coûteuses qui ne démontrent rien. Lorsqu'un client nous passe une commande, nous étudions son besoin, nous lui demandons quels sont les témoins biologiques, puis nous faisons quelques recherches dans les publications scientifiques et nous attirons par exemple son attention sur le fait que pour l'analyse qui l'intéresse, il faut réaliser au moins trois mesures, sinon cinq, pour que le test ait une valeur statistique, et donc prévoir de financer 150 puces et non 50 : s'il n'a les moyens de financer que 50 puces, son analyse ne prouvera rien et il vaut mieux y renoncer.

Vis-à-vis de nos clients, nous nous positionnons comme un coacteur partenaire du processus d'innovation. Notre ancrage dans la recherche nous donne une capacité de veille scientifique et technologique qui nous permet de participer, en direct, au décryptage et à la compréhension des mécanismes de fonctionnement cellulaire. Notre ancrage industriel nous met en position de répondre à la demande de diagnostic dans une très grande variété de domaines, voire de stimuler cette demande.

L'innovation par les services : une question en débat

Le caractère innovant des services proposés par PartnerChip est souvent contesté, voire nié, y compris par les organismes publics chargés d'accompagner, de soutenir et de valoriser l'innovation. L'innovation concernant les nouveaux outils et approches technologiques a tendance à "vampiriser" celle liée aux services.

Il est certain que les plateformes technologiques sont une source d'innovation permanente : les robots ne cessent de se perfectionner, le recueil et le traitement des données s'améliorent, de même que les protocoles, les modes d'emploi, les savoir-faire instrumentaux. J'ai également évoqué la conception de tests simplifiés pour répondre à la demande des laboratoires hospitaliers.

Mais cette innovation technologique "dure" fait écran à des innovations tout aussi consistantes, quoique d'un autre type, comme celles concernant le design expérimental qui est au cœur de l'offre de PartnerChip. Chaque demande client fait l'objet d'une étude et d'une "mise en équation" spécifique, même s'il existe des grilles d'analyse répertoriées. Comme dans tout travail de recherche, il faut partir du problème et d'un matériau soigneusement choisi pour concevoir et proposer un protocole ad hoc : il n'existe pas de stratégie expérimentale standard.

Au carrefour de la recherche fondamentale, de l'ingénierie pharmaceutique et de la demande de soins du public, la démarche de PartnerChip s'inscrit dans un processus d'innovation transverse, en prise sur des questions de santé publique portées par la société civile. PartnerChip participe directement à l'avancée de la connaissance, à l'"opérationnalisation" de cette connaissance en préalable à l'ingénierie des solutions, à l'évolution des pratiques de la recherche et de l'ingénierie, et à la convergence des efforts des acteurs sur des questions à forts enjeux.

La méconnaissance du rôle de ce type de service dans le processus d'innovation a eu des conséquences très concrètes pour PartnerChip. Quand nous avons présenté l'entreprise à l'Anvar, on nous a répondu que nous n'étions pas très innovants, puisque la puce à ADN que nous utilisions existait déjà depuis plusieurs années. N'étant pas lauréats de l'Anvar, nous avons beaucoup de mal à obtenir des crédits, que ce soit de la part des banques ou du capital-risque, le potentiel de valorisation d'une entreprise de services n'étant pas jugé suffisamment attractif. Quand un entrepreneur demande un financement de 8 millions d'euros, l'investisseur se dit qu'il s'agit peut-être d'un projet intéressant. Mais s'il lui demande 200 ou 300 000 euros, somme qui serait nécessaire à PartnerChip pour développer de nouveaux outils, il conseille à l'entrepreneur de revenir le voir quand il aura un projet sérieux.

Enfin, cette non-reconnaissance de l'innovation dans les services est fort dommageable aux patients et à leurs familles, qui errent pendant des années à la recherche d'un diagnostic. On peut supposer que les 27 millions de malades concernés en Europe seraient bien d'avis qu'il y a de l'innovation dans un service de diagnostic. Malheureusement, ce ne sont pas eux qui prennent les décisions d'investissement...

DÉBAT

Niche ou chenil ?

Un intervenant : *Ce chiffre de 27 millions de personnes souffrant de maladies génétiques représente 5 % de la population européenne : c'est colossal.*

Pascal Soularue : Effectivement, mais si on divise ces 27 millions de malades par les 8 000 maladies génétiques existantes, on obtient une moyenne de 3 375 patients par maladie. Cela dit, ce n'est pas parce que certaines maladies ne concernent que 200 ou 300 personnes en Europe que mettre au point le diagnostic qui permettra de les identifier n'est pas innovant, et il faudra bien que l'on s'en occupe un jour. Une caractéristique du secteur des services est que l'innovation s'y fait souvent sur des niches : mais peu importe, si l'on réussit à construire tout un chenil ! Nous avons profité de la présidence française de l'Europe pour adresser à Nicolas Sarkozy un argumentaire concernant les maladies rares, et il semble que nous ayons été entendus, car un symposium vient de se tenir au niveau européen sur cette question. Compte tenu du nombre de malades au niveau national, il est clair que c'est à ce niveau que nous devons nous positionner pour faire prendre en compte ces maladies.

Int. : *Même si vous avez affaire à un marché globalement solvable, ce marché se décompose en d'innombrables micromarchés qui, pris individuellement, le sont peu.*

P. S. : Aux maladies génétiques simples s'ajoutent les pathologies complexes, comme le cancer du sein, du poumon ou de la prostate, la maladie de Parkinson ou celle d'Alzheimer qui, elles, touchent beaucoup plus de gens, et dont le diagnostic pourrait être beaucoup plus solvable. Il ne s'agit pas de maladies génétiques au sens strict, car les facteurs environnementaux y jouent un rôle très important, mais des gènes de susceptibilité interviennent aussi dans leur déclenchement et pourraient être diagnostiqués.

Nous avons par exemple identifié, avec d'autres équipes européennes, une série de 63 gènes dont l'étude chez les femmes atteintes d'un cancer du sein permet de prédire si elles récidiveront ou non, et d'adapter plus finement les traitements, par exemple les doses des radiothérapies. Si ce projet aboutit, les tests ne seront probablement pas réalisés sous la forme de puces à ADN, car cette technologie est trop lourde à transférer vers les laboratoires hospitaliers, mais sur la base d'une QPCR (*Quantitative Polymerase Chain Reaction*), avec des kits prêts à l'utilisation. Mais ce sont néanmoins les puces à ADN qui auront permis de mettre en évidence la signature génétique. Bien sûr, tous les diagnostics génétiques ne peuvent pas être transformés en outils de ce type. Une de nos expertises consiste précisément à éclairer le client sur ce qui est possible ou non. Nous connaissons les avantages et inconvénients des différents outils, de la puce à ADN comme des autres technologies. En fonction des besoins, certains peuvent s'avérer beaucoup plus adaptés et donc plus rentables que l'outil puce à ADN.

La question éthique

Int. : *Le jour n'est peut-être pas si lointain où lorsqu'une femme sera enceinte, elle enverra des cellules du futur bébé à un laboratoire qui lui décrira exactement les caractéristiques de l'enfant, avec l'éventualité de l'éliminer s'il ne correspond pas aux souhaits de ses parents. Au bout de votre route, il y a l'eugénisme.*

P. S. : En tant que membre de l'AFM depuis des années, je suis très sensible aux questions d'éthique et je sais qu'il faut en permanence être très vigilant dans ce domaine. Les compagnies d'assurance seraient probablement ravies de savoir quels clients sont susceptibles de développer un cancer du poumon ou du côlon. Le célèbre généticien américain Craig Venter vient de séquencer son propre ADN et a découvert qu'il présentait une petite prédisposition à l'infarctus aigu du myocarde et aux cancers de la peau : vivra-t-il mieux ou moins bien désormais ? C'est difficile à dire. Nous sommes encore loin d'avoir complètement élucidé les mécanismes cellulaires très complexes du corps humain et il est pour l'instant

complètement illusoire de vouloir corrélérer des prédispositions supposées à des risques réels de développer telle ou telle pathologie complexe.

Int. : *Existe-t-il des gens qui ne présentent aucune prédisposition à une maladie grave ?*

P. S. : J'ai banni de mon discours le terme normal car la normalité n'a aucun sens : nous présentons vraisemblablement tous des prédispositions génétiques qui pourraient à terme se traduire par des ennuis plus ou moins visibles et compliqués. Nous sommes tous anormaux !

Des thérapies à quel horizon ?

Int. : *Il y a peu de chance que les laboratoires pharmaceutiques se donnent la peine d'élaborer les thérapies correspondant aux maladies rares dont vous établissez le diagnostic. N'y a-t-il pas une forme de perversion à faire naître chez les malades un espoir qui sera sans doute déçu ?*

P. S. : On m'objecte régulièrement que tant que les thérapies ne sont pas en place, il ne sert à rien de disposer de diagnostics ; mais sans diagnostics, il n'y aura pas de thérapies. C'est donc un serpent qui se mord la queue. Les premières thérapies géniques existent déjà, et je parle de celles qui consistent à corriger le défaut grâce à une chirurgie du gène, et non des thérapies médicamenteuses. Elles ont d'ores et déjà permis de soigner certains "bébés bulle", ces enfants qui naissent sans aucune défense immunitaire, et certaines myopathies. Par ailleurs, des rétinites pigmentaires font actuellement l'objet d'essais thérapeutiques de phase 1 ou 2. On parle beaucoup aussi d'une nouvelle méthode appelée le *saut d'exon*, qui consiste à "sauter" la partie du gène défectueuse et à permettre ainsi la production par la cellule d'une protéine incomplète mais conservant sa fonctionnalité. Cette méthode est actuellement testée sur le chien et le sera bientôt sur l'homme.

Ces thérapies ont été financées essentiellement par l'AFM, et non par les laboratoires pharmaceutiques, ni d'ailleurs par l'État. À l'époque où je travaillais au Généthon, nous avons reçu la visite d'un ministre de la Santé à qui Bernard Barateau, fondateur et président du Généthon, faisait remarquer tout ce qui avait pu être fait simplement par une opération de charité publique, le Téléthon, organisée une fois par an en décembre : « *Il serait peut-être temps que l'État prenne en compte cette démarche et nous aide un peu.* » Et le ministre de répondre : « *Mais Monsieur Barateau, vous travaillez si bien sans nous : continuez !* »

Int. : *Les laboratoires ne pourraient-ils pas utiliser vos analyses pour guider et donc rentabiliser leurs propres travaux sur les marchés de maladies génétiques les plus rentables ?*

P. S. : Ce mouvement commence à se dessiner. Certains industriels nous confient des analyses dont ils estiment qu'elles ne font pas partie de leur cœur de métier. Ils préfèrent se focaliser sur les thérapies.

Int. : *L'un des inconvénients de l'innovation dans les services, c'est qu'elle ne se voit pas. Lors d'une séance consacrée au Viaduc de Millau¹, on nous a expliqué qu'au-delà de la prouesse technique, il y avait eu beaucoup d'innovation aussi dans l'organisation du chantier. En particulier, les campements habituels à l'entrée et à la sortie du chantier ont été remplacés par la construction d'un grand nombre de maisons directement dans la ville de Millau, afin d'accueillir les ouvriers aussi bien que les cadres, ce qui a grandement facilité l'appropriation locale du projet. Mais ce genre d'innovation reste totalement méconnu.*

¹ Jacques Godfrain, "Le viaduc de Millau, tour Eiffel du Larzac", *Les Annales de l'École de Paris*, Vol. XIII.

L'équilibre financier

Int. : *Pouvez-vous nous en dire plus sur vos effectifs et sur votre chiffre d'affaires ?*

P. S. : Nous étions 2 au départ, et nous sommes 6 et demi aujourd'hui, en comptant un trésard rémunéré par le CEA qui travaille chez nous à mi-temps. Le capital de la société est de 40 000 euros et j'en suis l'actionnaire majoritaire, à 80%, n'ayant pas trouvé d'autre investisseur. Notre chiffre d'affaires est limité : il devrait atteindre 400 000 euros en 2009. Beaucoup de conseillers m'ayant suggéré d'entrer dans des projets européens afin de gagner en visibilité, nous avons soumis 6 projets ; tous ont été acceptés et seront financés à hauteur de 30 à 50 %. Malheureusement, les délais de versement de ces subventions sont très longs.

Int. : *Quel est le prix d'une analyse ?*

P. S. : Nous facturons 800 euros les analyses sur puce haute densité, la moitié correspondant au coût de la puce elle-même, l'autre moitié à la prestation de service. Cela peut paraître cher pour du diagnostic de routine : les utilisateurs souhaiteraient des diagnostics de l'ordre de quelques dizaines d'euros. Mais quand on sait que 75 % des patients atteints de myopathie de Duchenne, par exemple, ne connaissent pas leur diagnostic moléculaire précis et ne sont donc pas en mesure de recevoir une thérapie le jour où elle existera, ce prix paraît recevable.

Int. : *Quel serait, hors vicissitudes européennes, votre besoin en fonds de roulement ?*

P. S. : Environ 200 000 euros. Actuellement, nous travaillons en flux tendu et c'est très périlleux : tant que nous ne réaliserons pas un chiffre d'affaires suffisant pour atteindre notre point mort (ce que nous espérons dès 2009), nous resterons très dépendants des délais de versement des subventions européennes, et nous pouvons rapidement nous trouver en grande difficulté. De plus, nous n'avons que peu de stock, ce qui nuit à notre réactivité : nous devons souvent nous réapprovisionner avant de pouvoir effectuer les analyses.

Nous parvenons malgré tout à fonctionner tant bien que mal, en particulier notamment grâce à nos clients académiques, des laboratoires subventionnés par des projets ANR ou par des projets européens. Ce sont eux qui nous font vivre, avec de petits contrats de 6, 12 ou 20 analyses. Nous avons aussi quelques contrats avec des industriels, mais pas suffisamment, sans doute parce que nous ne consacrons pas encore assez de temps à nos actions commerciales. C'est à moi que cette partie incombe, mais je dois aussi m'occuper des devis, des factures, des réponses aux appels d'offres, sans oublier de lancer les manipulations le matin parce que je suis le premier arrivé, ni de les arrêter quelquefois le soir parce que je suis le dernier parti...

Le poids du mandarinat

Int. : *L'un des aspects innovants de votre société est qu'elle pourrait faire économiser des centaines de milliers d'euros à l'État, si les hôpitaux voulaient bien s'adresser à vous pour réaliser leurs analyses, au lieu d'acheter de coûteuses plateformes dont ils ne savent pas pleinement se servir. Pour cela, il faudrait faire comprendre aux grands patrons des centres hospitaliers que ne pas disposer du dernier joujou à la mode n'est pas forcément déshonorant.*

P. S. : C'est particulièrement difficile lorsque les grands patrons en question sont conseillers auprès du président de la République... Une de nos difficultés tient au poids du mandarinat en France. Nous avons cherché à devenir la plateforme de référence au niveau européen pour les maladies rares, et nous avons contacté à ce sujet l'Alliance Maladies Rares, qui trouvait le projet très intéressant. Malheureusement, si nous nous adressons à tel médecin de tel hôpital qui dispose de 50 échantillons d'une maladie donnée, il ne nous les prêtera que si nous nous engageons à ne pas travailler avec tel autre médecin de tel autre hôpital, qui en possède 62...

Ni médecins, ni pharmaciens

Int. : *Un coût de 800 euros ne paraît pas réhibitoire pour des patients qui cherchent depuis des années à savoir de quoi ils souffrent. Comptez-vous beaucoup de particuliers parmi vos clients ?*

P. S. : Des associations de patients nous appellent fréquemment : « *Nous disposons de 5 000 euros et nous voulons que vous réalisiez pour nous telle et telle analyse* », mais ce n'est pas de notre ressort. Elles doivent passer par les centres de référence existant pour chacune de ces maladies, et ces centres feront ensuite appel à nous en tant que consultants et prestataires de service. Nous ne sommes ni des médecins, ni des pharmaciens, et nous n'avons pas vocation à tenir ce rôle. Quand un patient se présente avec une maladie de type neuromusculaire, pour laquelle il existe une quarantaine de gènes potentiellement responsables, c'est le médecin qui doit nous orienter. Nous pouvons alors essayer d'apporter un diagnostic moléculaire précis.

Int. : *Pourquoi ne pas embaucher un médecin, dans ce cas ?*

P. S. : Nous ne souhaitons pas devenir un laboratoire d'analyses où les patients effectuent des prélèvements puis viennent chercher leurs résultats quelques jours après. Ce n'est pas ce type de service qui nous intéresse. Ce que nous souhaitons, c'est travailler avec des centres de référence qui nous envoient des échantillons et à qui nous apportons une aide au design expérimental. Manifestement, certains d'entre eux estiment qu'il n'y a pas de raison de confier à quelqu'un d'autre ce qu'ils croient pouvoir faire eux-mêmes. Cela étant, ils ne le font pas toujours et c'est dommage. Jean Weissenbach, directeur du Genoscope à Évry, a affiché dans son bureau une très jolie formule attribuée à Confucius : « *Lorsque tu feras quelque chose, sache que tu auras contre toi ceux qui voulaient faire la même chose, ceux qui voulaient faire le contraire, et l'immense majorité de ceux qui ne voulaient rien faire.* » Les centres hospitaliers que nous démarchons sont, eux aussi, convaincus de pouvoir se passer de nous : « *Cela fait vingt ans que nous recevons ces patients, nous connaissons notre métier.* » Parfois, quelques mois plus tard, ils reviennent vers nous : « *Nous connaissons notre métier, mais sur ce patient-là, on cale un peu. Pourriez-vous nous aider ?* »

Business ou utilité sociale ?

Int. : *Mohamed Yunus, le fondateur de la Grameen Bank, a eu le génie d'associer à la création de sa "banque des pauvres" ceux qui allaient en être les clients. Ne pourriez-vous vous inspirer de ce modèle en mobilisant à vos côtés Pierre Birambeau, le créateur du Téléthon, et les associations de malades ?*

P. S. : Je connais très bien Pierre Birambeau et nous avons fréquemment des discussions avec l'AFM, Genopole®, et l'Alliance Maladies Rares. Nous faisons du lobbying pour obtenir un nouveau Plan maladies rares, et comme ce sont des personnes qui ont déjà déplacé des montagnes, je pense que nous finirons par aboutir. On ne peut pas continuer indéfiniment à financer des plateformes technologiques dont les hôpitaux ne font qu'un usage limité. Ainsi, un de nos fournisseurs nous a appris qu'un hôpital lui avait acheté une plateforme de puces à ADN à 150 000 euros et ne lui avait commandé que 30 puces dans l'année... Compte tenu du prix de revient de chacune de ces analyses, cet hôpital aurait mieux fait de les sous-traiter.

Int. : *Votre positionnement me semble un peu ambigu. Une partie de vos activités s'adresse à un marché solvable, même s'il est lui-même subventionné. Une autre partie relève de l'utilité sociale pour le compte d'associations sans but lucratif et n'est pas réellement rentable. Pour des business angels ou pour la BDPME (Banque du développement des PME), cela peut constituer un repoussoir : « Ils risquent d'utiliser cet argent non pour viabiliser leur société mais pour faire un peu plus de charity business. » Comment leur présenter une proposition de valeur convaincante ?*

P. S. : Je n'ai pas à me plaindre de la BDPME, qui s'est portée caution à hauteur de 70 % pour l'achat de notre plateforme. Sur les conseils de Genopole[®], j'ai aussi rencontré des *business angels* dernièrement qui semblaient intéressés, mais il faut les relancer constamment pour aboutir.

Les tests compagnons

Int. : *Il arrive de plus en plus fréquemment que les agences délivrant les AMM (autorisations de mise sur le marché) exigent des laboratoires qu'ils fournissent des "tests compagnons" destinés à faire la preuve que le médicament sera efficace chez les patients qui l'utiliseront. Les pouvoirs publics accepteront de moins en moins que l'on prescrive "à l'aveugle" des médicaments extrêmement chers. N'y a-t-il pas là un énorme marché pour vous ?*

P. S. : Nous avons effectivement reçu des commandes de ce type, notamment de la part d'un grand industriel de la cosmétique qui se trouvait dans l'obligation de démontrer que son produit innovant avait une réelle efficacité au niveau des cellules pour être autorisé à le vendre.

Int. : *Aux États-Unis, certains laboratoires pharmaceutiques font de la mise à disposition de ces "tests compagnons" un avantage compétitif vis-à-vis de leurs concurrents.*

Un problème sémantique ?

Int. : *Je me demande si votre problème n'est pas d'ordre purement sémantique. Vous utilisez continuellement le terme service, or, manifestement, ce n'est pas très valorisant. Ne vaudrait-il pas mieux parler d'outils de diagnostic ou de systèmes de diagnostic, par exemple ?*

P. S. : Je parle de service parce que c'est vraiment ce que j'ai le sentiment de faire, mais j'ai peut-être tort, puisque visiblement cela ne plaît pas. C'est une erreur que j'ai commise dès le départ, et j'y ai été d'autant plus enclin que dès l'origine, j'avais compris que ce serait l'activité service qui nous permettrait de vivre et de poursuivre nos recherches. Sur le site de Genopole[®], j'avais vu de nombreuses start-ups se lancer dans la R&D pure et dure. Elles parvenaient sans trop de difficulté à lever 5 ou 6 millions d'euros, mais au troisième tour de table, les capitaux-risqueurs commençaient à trouver qu'elles leur coûtaient cher : « *Vous devriez faire un peu de service pour nous montrer qu'il se passe quelque chose et enclencher un début de retour sur investissement.* » Les start-ups en question devaient alors réviser leur *business plan* pour se lancer dans quelques activités "alimentaires". J'ai décidé de prendre le problème dans l'autre sens et de proposer d'emblée des services de diagnostic afin de disposer d'activités immédiatement rémunératrices et d'en réinjecter le fruit dans notre R&D. Mais lorsque j'ai présenté mon entreprise au concours Création Développement de l'Anvar, en expliquant qu'il y aurait d'un côté la partie service et de l'autre la partie innovation R&D, mes interlocuteurs n'ont visiblement retenu que la première partie du message. PartnerChip a été définitivement cataloguée comme entreprise de service et non comme entreprise innovante.

Int. : *Parfois, il vaut mieux choisir des termes moins précis pour décrire ce que l'on fait : vos interlocuteurs ne partagent pas forcément la même philosophie que vous.*

P. S. : Nous venons de modifier notre logo, qui faisait un peu vieillot. Nous allons peut-être aussi changer de nom. J'avais choisi PartnerChip pour évoquer le fait que nous proposons « *du partenariat autour des puces* » (puce se dit *chip* en anglais), bien qu'un banquier m'ait expliqué que c'était un travers typiquement français de choisir un nom décrivant l'activité de la société.

L'innovation par les services, de la "recherche au carré" ?

Int. : *Vous vous positionnez comme offrant des services à partir d'une plateforme, mais les utilisateurs à qui vous vous adressez ne sont pas n'importe qui : ce sont eux-mêmes des chercheurs. Vous vous situez donc dans l'ingénierie de la recherche, et d'une certaine façon vous faites de la recherche au carré, puisque vous aidez les chercheurs à bien cibler leur recherche et à ne pas prendre une enclume pour écraser une mouche. Il est incompréhensible que cette dimension de votre activité ne soit pas prise en compte.*

Présentation des orateurs :

Pascal Soularue : ingénieur agroalimentaire de formation, il s'est très vite tourné vers la génétique ; il a rejoint le CEPH (Centre d'études en polymorphisme humain) et le laboratoire Généthon dès les années 1990, a participé à l'élaboration des premières cartes mondiales du génome humain avant de rejoindre le CEA pour développer une plateforme technologique qu'il a ensuite mise en œuvre au sein de PartnerChip, société créée en janvier 2005 et essentiellement dédiée au diagnostic en santé humaine.

Yves Darcourt Lézat : son parcours conjugue des responsabilités de conseil, d'ingénierie, d'engagement associatif et citoyen et de recherche en sciences sociales ; il s'est intéressé très tôt à la place des services dans les processus d'innovation (Eurequip) ; cofondateur du cabinet Humatech Horizon, il participe à l'animation du réseau "Parcours de vies et dynamiques sociales" de l'Association française de sociologie.

Diffusion mars 2009