

Genewave, start-up française en diagnostic moléculaire

par

■ **Claude Weisbuch** ■

École polytechnique et université de Californie à Santa Barbara, cofondateur de Genewave

En bref

Genewave a été créée en décembre 2001 par des physiciens spécialistes des diodes électroluminescentes (LED) afin d'améliorer la sensibilité des biopuces à fluorescence. D'abord centrée sur les systèmes scientifiques, Genewave évolue à partir des années 2010 vers le diagnostic moléculaire, méthode utilisée pour détecter une espèce infectieuse (comme le virus SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19, une bactérie ou la mutation d'un gène). Genewave réalise une machine automatique de détection de maladies infectieuses utilisable par des opérateurs sans formation préalable. Cofondateur et conseiller scientifique de Genewave, Claude Weisbuch présente les conditions de création et de développement de cette start-up française, les soutiens qui ont accompagné les débuts de la société, mais aussi les nombreux obstacles rencontrés. Genewave, devenue Mobidiag France, est aujourd'hui une filiale du finlandais Mobidiag.

Compte rendu rédigé par Erik Unger

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

Séminaire organisé grâce aux parrains de l'École de Paris du management :

Algoé¹ • Carewan¹ • Chaire Futurs de l'industrie et du travail • Chaire Mines urbaines • Danone • EDF • Else & Bang • ENGIE • Fabernovel • Groupe BPCE • Groupe OCP • GRTgaz • IdVectoR² • IPAG Business School • L'Oréal • La Fabrique de l'industrie • MINES ParisTech • RATP • Syndicat des entreprises de l'économie numérique et des technologies nouvelles³ • université Mohammed VI Polytechnique • UIMM • Ylios¹

1. pour le séminaire Vie des affaires / 2. pour le séminaire Management de l'innovation / 3. pour le séminaire Transformations numériques

Physicien de formation, j'ai d'abord été enseignant-chercheur pendant une dizaine d'années, jusqu'en 1979, en physique fondamentale des matériaux, en m'intéressant particulièrement aux semi-conducteurs. Puis je suis parti aux États-Unis, aux laboratoires Bell, où j'ai passé deux ans à faire de la recherche fondamentale sur les puits quantiques dans les semi-conducteurs¹, quand émergeaient ces systèmes, précurseurs des nanotechnologies.

En 1981, je suis rentré en France pour diriger la recherche exploratoire chez Saint-Gobain. C'était pour moi un changement complet d'orientation, passant de la recherche fondamentale à la gestion de R&D industrielle. À l'époque, Saint-Gobain s'était diversifié dans l'électronique et l'informatique, prenant le contrôle de Bull et d'Olivetti, et créant une joint-venture avec National Semiconductors. Le groupe voulait se lancer dans les télécommunications industrielles, en parallèle de ses activités classiques dans le verre, la fonte, le papier, etc.

Suite à la nationalisation séparée de Saint-Gobain et de Bull, je me suis retrouvé en porte-à-faux dans des métiers que je ne connaissais pas très bien. En 1983, j'ai décidé de rejoindre Thomson-CSF (aujourd'hui Thales) pour diriger un laboratoire de recherche exploratoire sur des composants quantiques et m'occuper aussi de prospective scientifique et technologique. En 1992, on m'a proposé de devenir directeur scientifique de la Direction de la recherche et de la technologie du ministère de la Défense. Je suis aussi devenu conseiller scientifique du délégué général pour l'armement. En 1998, j'ai démissionné de la Direction générale de l'armement (DGA) et suis entré au CNRS comme "jeune chercheur". J'ai repris mes recherches sur les émetteurs de lumière, en particulier les diodes électroluminescentes (LED).

En 2001, avec mes connaissances sur le contrôle de l'émission de lumière dans les LED, j'ai créé une entreprise, Genewave, pour améliorer les biopuces à fluorescence. En 2003, je suis aussi devenu professeur à l'université de Californie, à Santa Barbara, pour travailler sur les LED. C'est le plus grand centre académique de recherche sur le sujet. J'y suis toujours professeur et j'y passe trois mois par an. Depuis dix ans, je suis également directeur de recherche émérite à l'École polytechnique et conseiller scientifique de Genewave, devenue Mobidiag France. Ma carrière m'a permis de goûter à la fois aux mondes de la recherche académique, de l'industrie et de l'État, ce qui a été extrêmement enrichissant.

Genewave, l'histoire d'un long cheminement et d'une mutation profonde

Le concept initial de Genewave était d'augmenter le rendement de fluorescence des biopuces à fluorescence, ou puces à ADN. Les biopuces sont des microsystèmes dédiés à l'analyse biologique. Elles permettent, sur une surface de verre de quelques centimètres carrés, de réaliser en quelques heures des expériences qui nécessitaient plusieurs mois de travail auparavant. Ainsi, la caractérisation génomique de bactéries ou virus est plus rapide et les études épidémiologiques sont facilitées. À l'époque les puces à ADN apportaient une solution innovante au problème ancien de la détection, de l'identification et du typage de bactéries ou de virus dans un échantillon.

Dans les années 1990 et 2000, je travaillais sur les LED avec un collègue, Henri Benisty, à l'École polytechnique. Lors de conférences sur ces biopuces à fluorescence, nous nous sommes aperçu que les gens qui avaient conçu les systèmes de mesure ne connaissaient rien aux subtilités de l'optique. Ils prenaient un microscope confocal pour mesurer la fluorescence de leurs biopuces qui, en raison de leur conception, avaient une très mauvaise efficacité d'émission dans la direction du système optique de détection. La collecte de la lumière était donc catastrophique et le système, d'une grande complexité. Avec nos connaissances des LED, en revanche, nous savions comment émettre efficacement la lumière, puis la détecter. Telle était l'idée d'origine.

1. Un puits quantique désigne une hétérostructure de semi-conducteurs qui est la plus proche réalisation pratique des puits de potentiel étudiés dans les cours de mécanique quantique.

Nous visions initialement le marché de l'instrumentation scientifique avec des lames amplificatrices support de biopuces à fluorescence – c'est à dire le marché des laboratoires de recherche, par opposition aux laboratoires d'analyses médicales qui sont aujourd'hui notre marché.

Nous avons ensuite considéré des technologies intégrées : mettre ensemble la biopuce et son détecteur de manière à obtenir des systèmes compacts et pas chers. Cette première phase marchait bien du point de vue technologique, mais nous nous sommes aperçus qu'il n'y avait pas de valeur ajoutée à capter pour des technologies intégrées dans le domaine scientifique.

Nous avons alors compris que nous devons trouver une véritable application. Nous avons identifié le diagnostic moléculaire, qui permet de reconnaître la présence de maladies infectieuses, virales ou bactériennes. Il y avait là un potentiel de marché beaucoup plus vaste.

Nous nous sommes progressivement rendu compte qu'il fallait un système de diagnostic qui soit totalement automatique pour ce marché. Il existe de nombreux kits de test manuels, qui nécessitent des personnels très formés et spécialisés, ce qui est un frein pour une utilisation rapide et à grande échelle. De plus, le diagnostic moléculaire, du fait de sa très grande sensibilité, présente un risque de contamination des échantillons lors des prélèvements ou des manipulations. Les systèmes intégrés automatiques évitent cela. Notre objectif est donc devenu de parvenir à un système utilisable par des gens sans formation spécifique, et ce, à tout moment du jour ou de la nuit, dans un hôpital, un dispensaire ou une unité d'urgences. Ces machines automatiques intègrent beaucoup de technologies, visibles ou cachées, relatives à la physique, l'ingénierie, la thermique, la fluidique, la biologie. Un défi pour toute start-up, et un changement complet de stratégie !

L'absence de passé dans les biopuces, le "péché originel" de Genewave

Genewave est née en décembre 2001. J'avais présenté nos idées sur les émissions de lumière au comité scientifique de Genopole², qui nous a tout de suite apporté son soutien pour déposer un brevet. Nous avons immédiatement créé notre entreprise. Cependant, elle est née avec un "péché originel" que l'on retrouvera tout au long de son histoire : nous n'avions aucun passé dans les biopuces. Nous n'avions pas de laboratoire sur lequel nous appuyer. L'entreprise a dû tout réinventer au fur et à mesure de son développement, dans un domaine où il est extrêmement difficile de trouver des compétences en France, ce qui complique encore les choses.

Avec le soutien de Genopole, nous avons été incubés à l'École polytechnique, dans des conditions que l'on peut qualifier, au choix, de sympathiques ou de déplorables : nous étions hébergés dans des Algeco® sur le parking. Malgré tout, l'entreprise s'est rapidement développée, de 3 personnes en 2002 à 25 en 2006, lorsque nous avons commencé à industrialiser à la fois des lames pour biopuces et des systèmes de lecture de ces biopuces.

Aux origines, des lames amplificatrices de lumière en quête de leur marché

Identifier une espèce biologique grâce à la biopuce à fluorescence

Je dois expliquer à ce stade ce qu'est la biopuce à fluorescence ou puce à ADN. L'ADN est constitué d'une séquence de milliards de molécules de base. Pour reconnaître une espèce biologique à partir de son matériau génétique, il faut séquencer cet ADN et trouver une sous-séquence de bases d'ADN qui caractérise cette espèce, et cette espèce uniquement. Cette séquence courte, de 25 bases généralement, s'appelle le *marqueur*. C'est comme si on trouvait dans chaque livre une séquence de 25 mots qui caractériserait ce livre de manière unique.

Pour reconnaître un virus, on effectue un prélèvement, par voie nasale, par exemple. On séquence le matériau génétique du virus pour identifier un marqueur caractéristique de ce virus. Ce sera la *cible* de notre test. On va

2. Créé en 1998, Genopole est le biocluster français d'Île-de-France, dédié à la recherche en génomique et en génétique, et aux biotechnologies.

dupliquer la séquence génétique un très grand nombre de fois par PCR (réaction de polymérisation en chaîne) et on va accrocher à chaque copie obtenue une molécule fluorescente. Par ailleurs, on constitue un réseau de détecteurs, le *microarray*, en déposant sur une lame de verre, en des points précis, nommés *spots*, des brins d'ADN complémentaires d'un marqueur particulier correspondant à un virus. Ce seront les *sondes*. Puis on met en contact, sur le *microarray*, les nombreux exemplaires de nos cibles et les sondes, et on se sert de la propriété des séquences d'ADN qui est de s'apparier entre elles lorsqu'elles sont complémentaires pour reconstituer la double hélice d'ADN – c'est l'hybridation. Quand une cible et une sonde sont complémentaires, la cible vient donc s'apparier sur la sonde avec sa molécule fluorescente. Il suffit alors d'éclairer la lame pour voir quel spot s'illumine. Sa position indiquera quel est le marqueur hybridé, donc la séquence et le virus.

Amplifier et capter la lumière pour recueillir l'information

Le problème des lames de verre est qu'elles renvoient très peu de lumière de fluorescence vers le détecteur. Avec notre expérience des LED, en ajoutant une espèce de miroir sur les lames et en jouant avec les interférences de lumière, nous avons augmenté l'intensité de la lumière émise en direction du lecteur, d'un facteur 20.

L'idée était simple, mais la fabrication de ces lames s'est avérée très délicate. Il faut ajouter une couche chimique pour accrocher les molécules-sondes sur la lame d'une manière extrêmement précise, sinon le résultat devient erratique. N'ayant pas de laboratoire en interne, pas d'accès aux plateformes et pas de ressources en France, nous avons rencontré beaucoup de problèmes pour développer à la fois les miroirs et la couche chimique.

L'intérêt de notre produit était que, récupérant plus efficacement la lumière, il était plus sensible et fournissait donc plus d'informations biologiques (en l'occurrence, les gènes faiblement exprimés). En fait, il s'est avéré que nos systèmes produisaient trop d'informations biologiques, que les chercheurs n'arrivaient pas à traiter.

Un marché trop fragmenté

Notre innovation représentait pourtant une véritable opportunité pour beaucoup de laboratoires, car, à l'époque, ils faisaient eux-mêmes les manipulations de façon "manuelle", avec souvent des résultats erratiques à cause des conditions non optimisées de ces laboratoires dont ce n'était pas l'activité principale. Par ailleurs, nous n'intéressions pas les grandes plateformes auxquelles d'autres laboratoires sous-traitaient leurs tests, parce que c'était trop complexe pour elles de changer de fournisseurs de lames. De ce fait, nous nous sommes retrouvés face au seul marché, très fragmenté, des laboratoires de recherche, et notre affaire ne se développait pas très bien.

C'est alors, fin 2002, qu'est arrivée une bonne nouvelle. Corning, numéro un mondial des lames pour *microarray*, s'intéressait à nos lames, identifiées comme les meilleures lames amplificatrices du marché. Nous étions ravis, car l'accès au marché mondial dépassait nos moyens et Corning disposait d'un marketing puissant. Hélas, juste au moment de conclure un accord, Corning a décidé de cesser d'investir dans le marché des lames. Première déception !

Une lecture optique qui rend la mécanique de précision obsolète

Avec une lame normale, la lumière est émise dans toutes les directions, ce qui rend la mesure de la fluorescence complexe et chère : on doit faire un balayage spatial point par point dans un microscope confocal – système faisant appel à de la mécanique de précision et à des lasers coûteux. Ainsi, un lecteur de *microarray* coûte 40 000 dollars environ.

Au contraire, nos lames émettent leur lumière autour de la verticale. De ce fait, on peut utiliser une optique à grand champ qui enregistre directement l'image complète du *microarray*. C'est ainsi que nous avons conçu des lecteurs de *microarray* à bas coût, de l'ordre de 10 000 euros, aussi sensibles et fiables que les lecteurs habituels, mais ne nécessitant pas de mécanique de précision.

Une entreprise intéressée nous a commandé 50 lecteurs pour un diagnostic. Notre prototype a été accepté et, en 2007, nous avons fabriqué une présérie de 10 lecteurs. Malheureusement, la commande a été annulée,

l'entreprise n'ayant pas réussi à mettre au point son test. Nous avons donc été contraints d'arrêter cette ligne de produits. Deuxième déception !

Une détection en temps réel pour accélérer le diagnostic

Un autre avantage de nos lames est que l'on peut détecter en temps réel l'accrochage de molécules d'ADN cible : comme on lit directement l'ensemble de la lame en plein champ, sans faire un balayage mécanique point par point, on assiste à l'augmentation progressive du signal lumineux sur les spots. Avec la méthode classique, il faut attendre la fin de l'hybridation et faire une série de manipulations pour mesurer ce qui s'est passé ; cela prend environ trente minutes, en plus du temps d'hybridation complète. La DGA était très intéressée par cette possibilité de détecter en temps réel des matériaux biologiques dangereux, par exemple dans le cadre d'une alerte bactériologique. Nous leur avons créé une station d'hybridation extrêmement rapide : sa caméra permet de repérer les cibles qui s'accrochent dès les toutes premières minutes. La DGA fut très satisfaite du résultat.

Une technique pour identifier des mutations

La même machine permet aussi d'observer la déshybridation en temps réel si l'on chauffe le microarray avec les cibles hybridées. Cela donne la possibilité de détecter la présence ou non de mutations. On chauffe la lame et on regarde comment les brins se décrochent. Les brins qui sont exactement complémentaires se décrochent plus difficilement, donc à plus haute température que ceux qui sont quasiment complémentaires. Cela rendait la machine très compétitive par rapport aux techniques concurrentes en génomique, puisqu'elle pouvait détecter en parallèle des centaines de réactions d'hybridation et de déshybridation. Quelques laboratoires leader ont donc acheté des machines en vue de cette application, mais, là encore, il s'est avéré que la machine était trop puissante. Elle générerait rapidement des téraoctets d'information, nécessitant des moyens d'analyse que les laboratoires utilisateurs ne possédaient pas. De son côté, Genewave ne pouvait pas développer un tel logiciel vu l'exiguïté du marché. De plus, des solutions concurrentes, comme le séquençage direct pour la génomique, apparaissaient. Devant l'étroitesse du marché scientifique accessible en 2008, Genewave a arrêté ce produit.

Première application de la sensibilité augmentée : la détection de maladies génétiques

Dans le cadre d'un programme européen, QuAGSiC³, nous avons développé avec une entreprise allemande très avancée, Advalytix, une nouvelle application pour nos instruments à grand champ : la détection de matériaux génétiques dans une seule cellule humaine. Advalytix avait réussi à mettre 48 cellules de patients dans 48 gouttelettes sur une lame de verre et à insérer dans chaque gouttelette les agents nécessaires pour faire une analyse PCR ciblant un gène particulier. Cela permettait de détecter des anomalies chromosomiques dans le sang d'une mère enceinte à partir des cellules fœtales y circulant, sans avoir à faire d'amniocentèse.

La PCR permet de préparer une solution comprenant la copie en grand nombre d'un seul brin d'ADN cible. On chauffe la solution d'ADN pour séparer le brin en deux sous-brins complémentaires (on peut aussi partir d'ARN⁴), puis on synthétise sur chaque sous-brin le sous-brin complémentaire en baissant la température. On obtient ainsi deux brins identiques au brin initial. On chauffe de nouveau pour obtenir quatre sous-brins, et ainsi de suite. Une fois que la PCR est terminée, il faut habituellement faire toute une série de manipulations contraignantes pour savoir si les ADN obtenus sont des cibles ou non.

Nous avons réalisé pour le programme QuAGSiC la mesure de la PCR en temps réel. L'idée est d'avoir, dans la solution contenant le prélèvement, des molécules fluorescentes qui s'éteignent quand elles sont prises en sandwich entre deux brins d'ADN. Plus on multiplie le nombre de brins qui vont s'apparier au cours des cycles de PCR, plus on "éteint" de molécules fluorescentes. Ainsi, plus le nombre de brins au démarrage est important, plus les molécules fluorescentes introduites s'éteignent rapidement. Le nombre de cycles de température pour

3. *Quantitative Analysis of Genes in Single Cells*, programme visant le diagnostic précoce de la trisomie 21 et d'une maladie infantile, la lymphohistiocytose hémophagocytaire.

4. Acide ribonucléique, porteur du matériel génétique de certains virus.

atteindre une certaine diminution de lumière permet de quantifier la quantité de brins initiaux, donc la charge de virus dans un prélèvement.

Le produit obtenu à la fin du programme était sensationnel, mais Advalytx a été vendue par sa société mère, Olympus, accusée de malversations financières. L'entreprise est passée de repreneur en repreneur, et l'activité n'intéressant pas le dernier, Advalytx n'a pas survécu. Il est vrai que le produit obtenu était une prémisse d'un grand marché aujourd'hui dans les sciences de la vie, l'analyse de cellule unique, mais il est arrivé trop tôt. Troisième déception !

L'histoire de nos lames et lecteurs s'est terminée en 2008, les marchés étant trop petits et présentant trop peu de valeur ajoutée pour faire vivre Genewave. C'est alors que nous avons amorcé le grand virage vers le diagnostic complet et automatique.

L'aventure des systèmes intégrés

Nous avons commencé à développer une biopuce intégrée à son capteur, idée présente dès notre premier brevet de 2001. Le principe consistait à mettre la biopuce sur un capteur d'imagerie, de manière à capter directement une image de la lumière émise par la biopuce. La sensibilité d'un tel système intégré était multipliée par trente. Nous nous sommes aperçus que notre système permettait de faire des diagnostics de très haute sensibilité et nous avons créé un programme européen pour détecter la grippe, PortFastFlu, entre 2007 et 2010.

Un système intégré pour détecter la grippe

Pour diagnostiquer le type d'une grippe parmi de nombreuses variantes possibles, on utilise classiquement plusieurs machines, ou bien de grands systèmes robotisés. Avec le système intégré de PortFastFlu, nous pouvions identifier les types de grippe (A ou B), et les différents sous-types (H1, H2, N1, N2, etc.). On parle ici de test multiplexe, où l'on identifie une infection parmi n candidates.

Les deux programmes, QuAGSiC et PortFastFlu, ont très bien marché et la Commission européenne les a inscrits au palmarès des succès de la recherche européenne. Il n'y avait cependant pas vraiment de marché pour l'identification de la grippe à l'époque et notre système était encore trop peu automatisé.

Plus généralement, il est important d'identifier rapidement l'infection dont souffrent des personnes arrivant à l'hôpital avec des problèmes respiratoires. Il faut alors détecter la souche non plus parmi 15 espèces de grippe, mais parmi 30 espèces d'infection pulmonaire, grippe, pneumonie, etc., et déterminer s'il s'agit d'une infection bactérienne ou virale, et quelles sont les résistances aux antibiotiques. Il faut alors une détection multiplexe, aussi appelée diagnostic syndromique.

Détecter de quelle variante d'infection un patient est atteint permet de lui administrer directement le bon antibiotique en cas d'infection bactérienne. Aujourd'hui, quand un patient arrive à l'hôpital en détresse respiratoire, on lui délivre d'emblée un cocktail d'antibiotiques pour le sauver; on cultive en parallèle les virus et/ou bactéries qu'on a prélevés sur lui, de manière à tester leur résistance aux antibiotiques. Trouver ainsi le bon antibiotique prend deux ou trois jours. Or, pendant ces deux ou trois jours, les bactéries exposées au cocktail d'antibiotiques développent de nouvelles résistances.

L'identification rapide d'infections est donc essentielle pour lutter contre la résistance aux antibiotiques. C'est le défi sur lequel nous avons travaillé dans différents programmes durant les années 2010, notamment pour des maladies nosocomiales avec l'Institut Pasteur et l'hôpital Bichat à Paris.

La cartouche, point d'aboutissement du diagnostic intégré automatique

Les technologies développées jusqu'en 2010 n'étaient pas encore complètement automatiques. Elles n'intégraient qu'une partie de la chaîne d'opérations menant au résultat du test. L'idée d'un test automatique était simple dans son principe : il fallait mettre tous les produits nécessaires pour l'extraction de l'ADN ou ARN, la PCR en temps réel, les molécules fluorescentes et le microarray, dans un consommable, en l'occurrence une cartouche.

La cartouche serait insérée dans une machine qui effectuerait toutes les opérations d'extraction, les cycles de température pour la PCR, l'hybridation... et une caméra mesurerait les émissions de lumière des spots contenant les espèces à identifier. Aucune mécanique de précision ne serait nécessaire dans une telle machine. La machine qui a été développée peut traiter 4 cartouches simultanément et on peut coupler 4 machines pour traiter 16 cartouches. Ces innovations, assez compliquées, ont fait l'objet de brevets reconnus dans le monde entier.

Or, en 2012 et 2013, nous n'avions plus d'argent pour développer à la fois les cartouches et les machines. Jusque-là, chance (ou malchance), nous avons eu un *business angel* fidèle qui nous avait soutenus pendant une douzaine d'années et cela nous avait évité de penser aux questions d'argent. Les développements nécessaires pour aboutir à un système de test industrialisable, machines et cartouches, n'étaient cependant pas dans ses moyens. À ce moment-là, nous avons eu des problèmes de financement mortels.

Un de nos partenaires européens, Mobidiag, qui faisait de très bons diagnostics biologiques moléculaires, mais uniquement de façon manuelle, connaissait lui aussi des difficultés. Avec nos diagnostics automatiques, nous étions le partenaire idéal. Nous avons alors fusionné et ce sont toutes nos solutions intégrées que l'on trouve aujourd'hui dans les produits de la société finlandaise Mobidiag, dont nous sommes devenus une filiale.

Genewave, une valse à quatre temps : lames, détecteurs intégrés, systèmes de diagnostic, systèmes automatiques et intégrés

En conclusion, où en sommes-nous aujourd'hui ? Nous avons construit un incontestable succès technique, mais l'emploi généré est maintenant situé en Finlande et en Suède. Nous sommes 35 salariés en France contre une centaine là-bas, auxquels s'ajoutent quelques dizaines de sous-traitants.

Nous avons bénéficié de beaucoup de soutien en R&D, mais souvent assez chaotique et avec des conditions draconiennes, particulièrement en matière de propriété intellectuelle avec des organismes d'État. De plus, comme vous le savez, en France, les incitations financières pour les start-up sont insuffisantes et fluctuantes. Nous avons bénéficié d'un peu d'aide de la Défense, qui a été essentielle, mais toujours incertaine.

Nous avons aussi eu beaucoup de difficultés à recruter dans les domaines du commercial et du marketing, et nous n'avons pas su nous vendre. Beaucoup d'opportunités ont émergé, mais elles nous ont échappé : faute de financements, nous n'étions jamais suffisamment développés à temps pour attirer les investisseurs ou les entreprises. Ils nous demandaient toujours de revenir les voir quand nous aurions une "vraie" application. La question fondamentale qui se pose, particulièrement en France, est : « *Comment financer une nouvelle technologie dans un nouveau marché qui n'existera qu'à long terme ?* » Au début des années 2000, j'avais présenté à Philippe Pouletty, partenaire du fonds d'investissement Truffle Capital, ce que nous voulions faire. Sa réponse avait été très simple et juste : « *Il est sûr que le diagnostic moléculaire adviendra un jour, on ne sait pas quand ; dès lors, il n'est pas possible d'investir aujourd'hui.* »

Rachat et valorisation

Un intervenant : *Que faisaient les Finlandais avant de vous racheter? Comment s'est passé le rachat? Comment cela se passe-t-il maintenant?*

Claude Weisbuch : En fait, il y avait deux entreprises finlandaises. Amplidiag était une structure créée pour héberger des brevets de tests issus de l'hôpital d'Helsinki et était dirigée par l'actuel président du groupe. Ce dernier avait une grande expérience dans la conception d'outils de diagnostic et une *success story* derrière lui, avec la création de Finnzymes⁵, rachetée depuis par l'américain Thermo Fisher. L'autre entreprise, Mobidiag, réalisait initialement des tests manuels pour détecter la dangerosité des moisissures, celles-ci étant apparemment un grand problème en Finlande, puis s'est tournée vers la septicémie, avec des tests très performants, mais manuels. Genewave a fusionné avec les deux, chacune à égalité, sous le nom de Mobidiag avec, dans le panier de la mariée, un soutien financier de l'État finlandais sous forme de prêts garantis et d'investissements publics, ainsi que des capitaux finlandais et d'actionnaires historiques. La part des Finlandais dans l'entreprise a ensuite graduellement augmenté. Nous avons été chargés de continuer à développer et finaliser nos cartouches et nos machines, et invités à suivre l'industrialisation lancée en Finlande et en Suède. La production des cartouches va approcher aujourd'hui un million d'unités par an et le cœur des machines est toujours fait à Paris, de manière artisanale. Le conseil d'administration compte un seul Français, à l'image actuelle de la répartition du capital et des investissements. Tout se passe bien jusqu'à présent.

Mon souhait est de créer plus d'emplois en France, car ce pays m'a beaucoup donné. Les Finlandais seraient sans doute d'accord pour que nous produisions des cartouches en parallèle des leurs et que nous produisions des machines. La France dispose de suffisamment d'opportunités industrielles pour cela.

Int. : *Est-ce qu'un bilan économique a été fait de manière à comparer l'ensemble des coûts engagés par rapport à la valorisation actuelle de la société?*

C. W. : Je ne peux donner que des chiffres partiels. Avant la fusion, Genewave avait dépensé 15 millions d'euros, dont 6 millions provenaient des investisseurs, 8 millions de soutien R&D (ANR, CIR, programmes européens) et ventes (pour une faible part), et enfin 1 million de prêt. Aujourd'hui, l'ensemble Mobidiag a dépensé une centaine de millions d'euros en tout. Au vu du fort développement des tests de maladies infectieuses, il est probable que les divers investisseurs retrouveront leur mise. Il faut savoir que les rachats qui ont eu lieu dans le domaine atteignent souvent des valeurs très élevées, et c'était déjà le cas avant la crise de la Covid-19. BioMérieux a racheté pour 500 millions de dollars BioFire, une entreprise américaine qui a été financée de bout en bout par le ministère de la Défense américain. Au moment où nous étions à une étape critique, nous n'avons pas trouvé en France les moyens pour poursuivre notre développement et intéresser les investisseurs qui recherchaient des sociétés plus avancées industriellement.

Vous avez dit start-up?

Int. : *Votre domaine est très compliqué à expliquer, aviez-vous trouvé de bons managers qui sachent convaincre les investisseurs?*

C. W. : Nous ne présentions que le diagnostic moléculaire aux investisseurs; nous ne leur parlions pas des lames et du marché scientifique. Nous étions très bons techniquement, mais, sur le plan du management, nous n'avions pas l'équipe qui aurait pu satisfaire un investisseur anglo-saxon. La faiblesse du management dans les start-up est

5. Finnzymes, société finlandaise, fabriquait des machines pour les détections PCR et PCR en temps réel.

bien connue en Europe. Pour une même invention, il y a trois fois plus d'argent aux États-Unis qu'en Europe. Les start-up états-uniennes sont en mesure de recruter des vice-présidents qui ont de longues carrières derrière eux. Ce n'est pas le cas en France.

Int. : *Vous avez fait beaucoup de recherche exploratoire dans des domaines variés, tout en passant de marché en marché pour survivre. N'êtes-vous pas à l'opposé des start-up qui connaissent le succès parce qu'elles restent focalisées sur leur concept initial tout au long de leur développement ?*

C. W. : C'est notre péché originel. Nous sommes partis d'une idée technique pour améliorer les biopuces, et non d'une idée de marché. Au début, nous avons une obsession, celle de faire et de vendre des lames. C'était une erreur, parce qu'il n'y avait pas de marché. Nous nous sommes trompés, tout comme les experts qui nous conseillaient.

Le marché scientifique étant mort, nous nous sommes mis à faire du diagnostic. Encore une fois, nous n'avions pas la technologie, mais seulement la détection optique. Il a fallu progressivement développer le système intégré, la cartouche, ce qui a mis très longtemps, en passant de programmes en programmes, et en restant toujours focalisés sur l'objectif d'un système automatique. Nous n'avons cependant jamais eu les moyens pour aller suffisamment vite et présenter des démonstrateurs intéressants aux responsables de bioMérieux, Roche, et autres.

Rétrospectivement, je pense que ce qui a tué Genewave, c'est notre trop grand succès dans les programmes de recherche européens ! Cela nous a permis de financer une main d'œuvre R&D sans faire de virage industriel. Or, après la phase de R&D, ce qui manque toujours, de notoriété publique, c'est l'investissement nécessaire pour passer à un produit industriel : c'est franchir "la vallée de la mort" ! L'amorçage était relativement facile, les conditions étaient bonnes, mais ce qu'il aurait fallu, c'est l'injection de dizaines de millions d'euros supplémentaires contre un *business plan* solide et ambitieux qui n'était pas dans notre culture, et a mis beaucoup de temps à émerger. Il est finalement venu naturellement, lors de la fusion avec des entités complémentaires pour faire du diagnostic. Par ailleurs, les rares fonds qui investissent entre la fin de la R&D et la commercialisation accompagnent en général les sociétés depuis le début et ne sautent pas en route dans l'aventure. Grâce à la fusion, nous avons pu bénéficier des fonds qui soutenaient notre nouveau propriétaire finlandais depuis le début de son parcours, avec une très forte participation des fonds et organismes publics finlandais.

Comparaisons internationales entre les soutiens publics à la recherche

Int. : *Est-ce que l'École polytechnique, le CNRS ou le Genopole ont été plus loin, se sont intéressés au projet ou ont été porteurs du projet ?*

C. W. : L'École polytechnique nous a aidés comme elle le pouvait, c'est-à-dire très peu parce qu'il n'y a pas de technologie à l'X. Le CNRS ne nous a pas aidés. Quand j'ai demandé à pouvoir utiliser une de ses grandes plateformes, il m'a été répondu qu'elle était faite pour les chercheurs du CNRS et non pour les entreprises. Le Genopole nous a mis le pied à l'étrier. Il a financé la plateforme d'hybridation, avec l'aide du département. Néanmoins, les moyens et les ressources qu'il mettait à notre disposition n'étaient pas à la hauteur de notre niveau technologique. De plus, nous n'avons jamais pu y utiliser la plateforme de biopuces gérée par le CEA.

Il y a une immense différence entre la France et tous les autres pays, qu'il s'agisse des États-Unis, des Pays-Bas, de la Suisse, de l'Allemagne, du Royaume Uni ou des pays scandinaves. Là-bas, on forme en masse les étudiants en technologie dans les salles blanches, et les start-up et les industriels y ont aussi accès, à un tarif supérieur au coût académique, mais encore très faible, ce qui leur permet d'y envoyer leur personnel formé pendant leurs études. En France, les plateformes de recherche vous répondent qu'il est éventuellement possible de vous faire des manipulations, mais pour un coût total d'environ 500 euros de l'heure, ce qui est impensable pour une start-up. En Californie, il est interdit aux universités de recevoir de l'argent de l'État si les installations ne sont pas aussi ouvertes aux industriels. En conséquence, la salle blanche de l'université de Santa Barbara fonctionne vingt-quatre heures sur vingt-quatre et sept jours sur sept, à 30 dollars de l'heure pour les étudiants et 100 dollars de l'heure pour les industriels ; ainsi, elle s'autofinance. En Suisse, les anciens étudiants peuvent faire des opérations complexes de croissance de matériaux semi-conducteurs sur des machines qui coûtent 2 millions de dollars pour 300 dollars de l'heure. L'accès aux plateformes tel qu'il est pensé en France se fait dans des conditions qui n'ont aucun sens.

Int. : *Quels ont été vos rapports avec le CNRS dans le cadre de la loi sur l'innovation et la recherche ?*

C. W. : La loi sur l'innovation et la recherche n'autorise à exploiter que les résultats de sa propre recherche. Un chercheur n'est pas censé participer à la création d'une entreprise qui ne valorise pas ses propres travaux de recherche ! L'application de cette loi nous a obligés à prendre un autre brevet, juste pour pouvoir prétendre qu'on valorisait les résultats de nos recherches, alors que nous n'avions en réalité jamais cherché sur ce sujet ! Ces limites de la loi sur l'innovation sont absurdes, car elles restreignent la participation de chercheurs à la création d'entreprises. Pourtant, elle n'a pas été modifiée depuis vingt ans.

Int. : *La réussite de votre projet supposait un appui à long terme. Comment les États-Unis, la Chine ou l'Europe répondent-ils à cette nécessité ?*

C. W. : La France et les États-Unis apportent deux réponses différentes au problème de la dualité entre la recherche de défense et la recherche civile, dont le secteur du test fait partie. Aux États-Unis, l'État fédéral soutient l'innovation duale (dont les applications peuvent être civiles ou militaires) et peut financer des entreprises du secteur au nom de la défense. Tout devient possible, les règles de l'OMC n'ont plus cours. L'État fédéral peut ainsi financer à 100 %, pendant des années, le diagnostic moléculaire. En France, la dualité incombe au civil. La Défense se contente d'abonder le budget civil de R&D, avec peu de retour. En Chine, l'exemple du financement des panneaux solaires montre qu'il n'y a pas de problème pour emprunter sans avoir à rembourser ni l'intérêt ni le principal. Quant à l'Europe, on peut se poser la question de savoir si elle existe : nos demandes de financement auprès de la BPI ont toutes été refusées au prétexte que nous étions finlandais, alors même que nous souhaiterions développer certaines activités en France. Or, c'est bien parce que nous ne trouvons pas en France de financement pour notre développement industriel que les actionnaires français de la société se sont rapidement trouvés dilués.

Le diagnostic moléculaire à la lumière de la crise de la Covid-19

Int. : *En quoi les produits de Genewave peuvent-ils apporter des réponses à la crise de la Covid-19 ? Ne devenez-vous pas un acteur incontournable aujourd'hui ?*

C. W. : Nous avons trois tests Covid-19 : deux tests virologiques PCR et un test sérologique. Les deux tests virologiques ont été développés en interne et sont validés par le CNR Pasteur (Centre national de référence, effectuant les expertises et la validation des tests). L'un fonctionne sur des plateformes à haut débit, l'autre sur l'automate développé par Genewave, *Novodiag*. Ce dernier présente l'avantage de pouvoir faire une PCR en temps réel dans la cartouche, ce qui revient beaucoup moins cher que le test multiplex complet. Nous allons rapidement être limités par les capacités actuelles de production. Le test sérologique a été développé et est produit par notre partenaire chinois Autobio, avec qui nous avons une joint-venture pour la Chine, et a aussi été validé par le CNR.

La vérité, c'est que personne n'a voulu jusqu'à maintenant utiliser de manière systématique ces diagnostics moléculaires et tout le monde pleure aujourd'hui parce qu'il n'y a pas assez d'infrastructures installées. Le résultat est très clair : le besoin était là, mais le marché n'était pas là avant la Covid-19. Aujourd'hui, les gens ont pris conscience que nous sommes à la merci d'épidémies infectieuses et qu'il faut avoir des moyens universels pour les tester. C'est précisément l'intérêt que présentent les machines universelles comme les nôtres : il suffit de changer les réactifs. On introduit dans les machines automatiques des cartouches spécialisées comme les cartouches de café dans les machines à expresso. De plus, comme les machines sont de taille réduite, elles pourront à terme être placées partout : dans les gares, les aéroports, les hôtels, les dispensaires, les EHPAD, y compris chez le médecin. Il n'y aura plus besoin de transférer les prélèvements dans les grands centres de diagnostic. Néanmoins, si nous disposons aujourd'hui de technologies très performantes, nous continuons de nous heurter, même au temps de la Covid-19, au problème du financement.

Int. : *La DGA lance un appel d'offres très ouvert. Est-ce que ça ne représente pas une opportunité formidable pour Genewave ?*

C. W. : La DGA veut des tests tout de suite, les tests sérologiques sont donc privilégiés. De façon générale, l'État ne sait pas acheter à long terme. Les règles d'achat du système d'appels d'offres des marchés publics sont des freins catastrophiques.

Int. : *En Corée, ils ont des tests qui fonctionnent, ils en ont même envoyé 500 000 aux États-Unis, alors qu'en France, on entend parler de tests tous les jours, mais on ne voit rien venir. Est-ce que ça ne remet pas en cause notre capacité scientifique ?*

C. W. : En Corée, ils ont eu le SARS, et de ce fait, ils ont appris à développer rapidement des tests et à adopter des comportements adéquats. Je vais donner une comparaison dans un autre domaine : Nokia en Finlande a créé un terreau d'excellents informaticiens pour tout un pays. Notre entreprise, Mobidiag, en trouve autant qu'elle veut, ce qui est assez rare dans les pays occidentaux aujourd'hui. L'expérience passée laisse des traces, que ce soit dans la lutte contre les virus ou dans les compétences. La prochaine fois, nous aurons des infrastructures et compétences issues de cette crise, et serons beaucoup mieux armés et plus rapides.

■ Présentation de l'orateur ■

Claude Weisbuch : docteur ès sciences physiques, il a été enseignant-chercheur à Paris 7, chercheur aux laboratoires Bell, directeur de la recherche exploratoire de Saint-Gobain, chef du laboratoire de physique de Thomson et conseiller scientifique du délégué général pour l'armement. Il est directeur de recherche émérite au CNRS (laboratoire de physique de la matière condensée) et à l'École polytechnique, professeur à l'université de Californie à Santa Barbara et conseiller scientifique de Mobidiag France, anciennement Genewave, qu'il a cofondée.

Diffusion juillet 2020
