



Sergey Nivens/Shutterstock.com

ÉCONOMIE

Mars 2020 • www.institutparisregion.fr

L'ÎLE-DE-FRANCE À LA POINTE DES BIOTECHNOLOGIES, DES THÉRAPIES GÉNIQUES ET CELLULAIRES

1^{re} position

AU NIVEAU EUROPÉEN
POUR LE NOMBRE D'ENTREPRISES
DU SECTEUR « PHARMACIE ».

250

ÉTABLISSEMENTS
DE BIOTECHNOLOGIE EN SANTÉ
IMPLANTÉS EN ÎLE-DE-FRANCE.

Plus de 60

CENTRES DE RECHERCHE
ACADÉMIQUE POUR
LE DÉVELOPPEMENT
DES BIOTECHNOLOGIES.



GENOPOLE
VIVRE L'INNOVATION

**L'INSTITUT
PARIS
REGION**

PÔLE SCIENTIFIQUE D'EXCELLENCE, L'ÎLE-DE-FRANCE RÉUNIT ÉGALEMENT DES COMPÉTENCES DANS LA FILIÈRE STRATÉGIQUE DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES DE NOUVELLE GÉNÉRATION. LES PROJETS DE BIOTHÉRAPIES DÉVELOPPÉS DANS DES PARTENARIATS DE R&D PUBLICS/PRIVÉS SONT FAVORISÉS PAR LA PRÉSENCE DE GRANDS GROUPES BIOPHARMACEUTIQUES SUR LE TERRITOIRE FRANCILIEN.

Première région scientifique en Europe, l'Île-de-France se singularise par la forte présence de la filière des biotechnologies en santé, qui illustre de façon remarquable ses atouts en termes d'attractivité et de compétitivité. La chaîne de valeur est représentée dans son ensemble, avec la recherche, l'innovation, l'évaluation, la production ou encore la commercialisation, sans compter les apports très importants attendus par les avancées dans les domaines du numérique et de l'intelligence artificielle.

THÉRAPIES INNOVANTES : UNE MÉDECINE ET UN MARCHÉ EN PLEIN ESSOR

Parmi les thérapies innovantes, figurent les médicaments « biologiques » issus des recherches dans des domaines les plus prometteurs au niveau mondial : nouveaux anticorps (bispécifiques), thérapies géniques et cellulaires (médicaments de thérapie innovante/MTI), vésicules extracellulaires. L'Île-de-France par ses investissements et la qualité de son écosystème y joue un rôle clé.

Les thérapies innovantes connaissent un essor rapide avec des avancées considérables en matière de développements de diagnostic, de pronostic et de traitement des maladies rares du cerveau (adrénoleucodystrophie, Parkinson...), du sang (déficits immunitaires, bêta-thalassémie, hémophilie...) ainsi que sur un grand nombre de cancers (lymphomes, etc.). Ces nouvelles thérapies s'adressent aujourd'hui à des maladies rares, mais plus de 700 essais cliniques sont en cours dans différentes spécialités : dermatologie, maladies métaboliques, maladies neurodégénératives, maladies infectieuses (VIH), tumeurs solides ou encore l'ophtalmologie.

LES BIOTECHNOLOGIES

Elles sont définies par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) comme « l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ».

LA BIO-INFORMATIQUE

Elle est la technique définie par l'OCDE comme la « construction de bases de données sur les génomes, les séquences de protéines ; la modélisation de procédés biologiques complexes, y compris les systèmes biologiques ».

LATHÉRAPIE GÉNIQUE

Elle consiste à traiter une maladie génétique en réparant ou remplaçant le gène muté : un gène fonctionnel est introduit dans des cellules au génome altéré de manière à pallier le dysfonctionnement du gène défectueux. Le gène constitue le principe actif du médicament. La thérapie cellulaire, appelée aussi médecine régénérative, restaure les fonctions de tissus ou organes altérés par la maladie, l'âge ou un accident en opérant des greffes cellulaires issues de cellules particulières, les cellules souches.

L'enjeu est considérable, tant d'un point de vue de santé publique, qu'industriel et économique. Les industriels de la pharmacie, confrontés à un phénomène d'essoufflement de leurs modèles de R&D, à l'épuisement des revenus de leurs blockbusters et à la percée des génériques, investissent massivement dans ces nouveaux axes de recherche et nouveaux marchés.

BIOTECHNOLOGIES ET THÉRAPIES INNOVANTES : PLUSIEURS PÔLES D'EXCELLENCE

La région offre de nombreux avantages :

- des experts, équipes et infrastructures de recherche publique et privée de très haut niveau – en particulier pour l'identification de nouveaux biomarqueurs, de gènes de prédisposition, de thérapies biologiques et de nanobiotechnologies – notamment fédérés en « domaines d'intérêt majeur » (DIM) autour des enjeux de thérapies géniques (DIM thérapie génique) et de nouveaux procédés technologiques comme la microfluidique et les vésicules extracellulaires (DIM ELICIT) ;
- plusieurs pôles d'excellence en biotechnologie déjà constitués en Île-de-France sur Paris, Évry-Courcouronnes, Villejuif, Paris-Saclay, rassemblant à la fois des unités de recherche académique, de recherche clinique, des incubateurs ou hôtels d'entreprises ;
- l'accès à un réseau dense de jeunes entreprises innovantes et de start-up qui travaillent en synergie avec les nombreuses sociétés pharmaceutiques internationales présentes également sur le territoire. La région Île-de-France occupe la première position au niveau européen pour le nombre d'entreprises du secteur pharmacie² ;
- une proximité avec de nombreux centres hospitaliers et de recherche pour une évaluation préclinique et clinique des innovations médicales et thérapeutiques ;
- la proximité de structures d'accompagnement, de mise en réseau et de valorisation, pour un accès facilité aux marchés français et européens (Medicen Paris Region, EIT Health, Satt, OTT, incubateurs) ;

- les capacités de bioproduction développées notamment par des établissements, tels que le centre Meary, Yposkesi, CellforCure (Novartis), ou encore LFB Biomédicaments, permettant de répondre à des besoins particulièrement complexes de mise au point de procédés de fabrication et d'industrialisation de médicaments qui restent un des points les plus critiques pour le développement des thérapies innovantes.

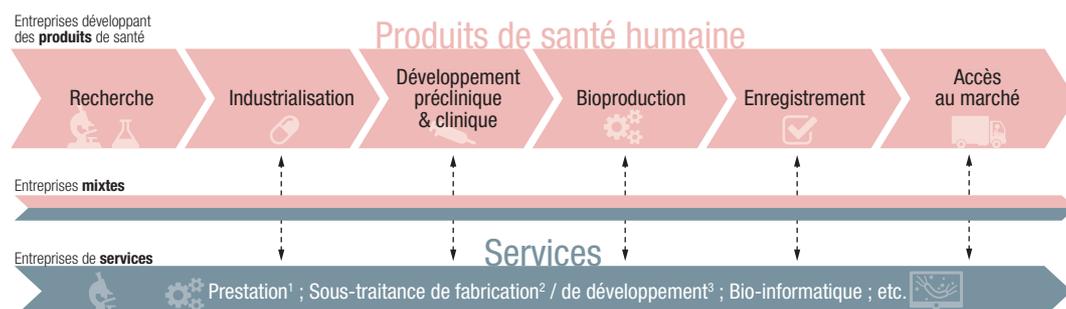
Le programme Venture Centre of Excellence EIF-EIT Health piloté à Paris

À noter enfin que l'Institut européen de l'innovation et des technologies en santé (EIT Health) a établi son siège français à Paris. Il est une déclinaison de l'EIT, organisme de l'Union européenne destiné à renforcer la capacité d'innovation de l'Europe dans différents domaines, dont celui de la santé. En septembre 2019, le Fonds européen d'investissement (EIF) et EIT Health signaient un protocole d'accord visant à déployer un programme de co-investissements pour attirer des investissements privés destinés notamment aux entreprises des biotechnologies. Paris accueillera l'équipe en charge de piloter ce programme, Venture Centre of Excellence EIF-EIT Health, l'annonce en ayant été faite le 3 décembre 2019, lors de l'EIT Health Summit.

Le centre Meary de thérapie cellulaire et génique

Intégré au sein du plus grand établissement hospitalier universitaire d'Europe, le centre Meary de thérapie cellulaire et génique est le centre de production des médicaments de thérapie innovante (MTI) de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). Il bénéficie d'un soutien régional et offre tous les services et les compétences de pointe pour produire, contrôler et libérer des lots de médicaments dans les domaines des thérapies géniques et cellulaires et de l'ingénierie tissulaire. Au cœur d'un écosystème de structures de soins et de recherche, ce centre s'appuie sur une dynamique d'innovation ayant conduit à plusieurs premières mondiales et développe des liens privilégiés avec les industriels du secteur médical et pharmaceutique. Il dispose de moyens et expertises permettant une maturation accélérée des projets précliniques

La filière des biotechnologies de santé et entreprises associées



1. Contract Research Organization (CRO)
2. Contract Manufacturing Organization (CMO)
3. Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO)

Les principaux centres de recherche académique (CRA)

- CRA
- incubateur/pépinière
- CRA + incubateur
- H CRA + hôpital
- H CRA + incubateur + hôpital
- C. Meary** : centre académique de bioproduction
- un seul équipement
- plusieurs équipements sur le même site

1 Agoranov ; 2 C.U. des Saints-Pères ; 3 ENS Biologie ;
4 Sorbonne U. et CRC ; 5 IPGG/ESPCI ; 6 U. de Paris

Les entreprises de biotechnologies

- entreprise de biotechnologies ou au service des biotechnologies
- entreprise de thérapie génique et cellulaire (pure player ou généraliste)
- site de bioproduction
- entreprise de thérapie génique et cellulaire + site de bioproduction

1 Theravectys ; 2 Brainvectis ; 3 Horama ; 4 Hybrigenics ; 5 Astraveus ;
6 Honing Biosciences ; 7 Springvision ; 8 Gensight ; 9 Eyevensys ; 10 Smart Immune
11 Everzom ; 12 Pathoquest ; 13 Alderaan ; 14 Ermiium Therapeutics ; 15 Step Pharma
16 Invectys ; 17 Scarcell

C. : centre
C.R. : centre de recherche
C.U. : centre universitaire
H. : hôpital
I. : institut
U. : université

CEA : Commissariat à l'énergie atomique
CNRS : Centre national de la recherche scientifique
CRC : Centre de recherche des Cordeliers
CRI : Centre de recherche interdisciplinaire
ENS Biologie : École normale supérieure (Institut de Biologie)
ESPCI : École supérieure de physique et de chimie industrielles
HEGP : Hôpital européen Georges-Pompidou
ICAN : Institute of Cardiometabolism And Nutrition
ICM : Institut du cerveau et de la moelle épinière
Imagine : Institut des maladies génétiques
Inrae : Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
Inria : Institut national de recherche en sciences et technologies du numérique
iPEPS : Incubateur et pépinière d'entreprises Paris-Salpêtrière
IPGG : Institut Pierre-Gilles-de-Gennes
IRD : Institut de recherche pour le développement
I-Stem : Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques
MIRcen : Molecular Imaging Research Center
PARCC : Paris-Centre de recherche cardiovasculaire





Christophe Vatin



Christophe Hargoues/Genopole

et cliniques de MTI sur tous les sujets cruciaux : réglementation, automatisation, optimisation des procédés, définition des spécifications du MTI, validation des contrôles de qualité inhérents. Le Centre Meary a également construit des partenariats avec les industriels franciliens de cette filière. C'est déjà le cas avec Astraveus, pionnière dans l'optimisation et l'automatisation microfluidique de la production des MTI, Honing Biosciences pour un projet de développement d'un CAR-T cells³, MadeCell qui offre les moyens d'un logiciel informatique spécifiquement développé pour les activités de bioproduction de MTI, Flash Therapeutics, spécialisée dans la production de vecteurs viraux pour les applications de thérapie génique.

L'ÎLE-DE-FRANCE, UN HUB POUR LES BIOTECHNOLOGIES

La région concentre une recherche académique mondialement réputée ainsi qu'un écosystème très favorable dans la filière santé.

Plus de 60 centres de recherche dédiés aux biotechnologies

La recherche scientifique et clinique dans les biotechnologies est assurée par des organismes très importants, et en particulier l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) - deuxième acteur mondial derrière le réseau des National Institutes of Health (NIH), États-Unis⁴ - et l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), plus grand centre hospitalier universitaire d'Europe. Trois grandes universités franciliennes concourent à une formation d'excellence en sciences de la vie : Sorbonne Université, l'Université de Paris et l'Université Paris-Saclay. L'Île-de-France se démarque également par une concentration de centres de recherche uniques en Europe : Institut Curie, Institut Pasteur, Institut Gustave-Roussy, Institut des maladies génétiques Imagine, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), Institut de myologie, Institut d'imagerie biomédicale, Institut de biologie François-Jacob, Neurospin, centre Meary de thérapie cellulaire et génique, Institut de la

Vision, Généthon, Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques (I-Stem), Accélérateur de recherche technologique en thérapie génomique...

Un réseau unique d'entreprises : plus de 250 établissements en Île-de-France

L'Institut Paris Region a recensé 250 établissements de biotechnologies en santé humaine (y compris des établissements de prestations, sous-traitance de fabrication ou R&D, bio-informatique) implantés en Île-de-France. Ces entreprises se répartissent dans plusieurs activités dont plus de la moitié dans la R&D en biotechnologie et près d'un quart dans la R&D en autres sciences physiques et naturelles. Les biotechnologies franciliennes relèvent donc à 76 % d'activités de R&D. Les autres activités sont souvent liées au secteur de la santé, mais aussi, ce qui est essentiel pour la filière, à la bio-informatique.

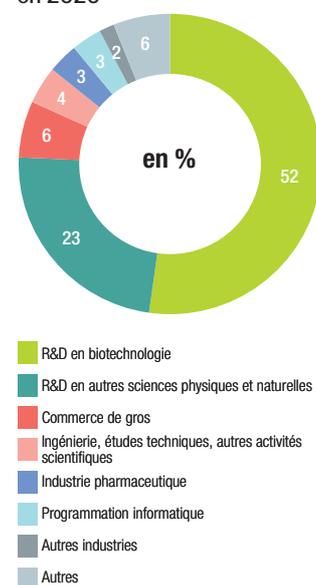
Le pôle de compétitivité Medicen Paris Region, fédérant les acteurs publics et privés d'innovation en santé, réunit la grande majorité de cet écosystème. Tous les grands groupes de la pharmacie font de la R&D dans le domaine des biotechnologies, en interne ou en partenariat, ou rachètent, à des stades plus ou moins précoces, des start-up qui développent un produit prometteur. La plupart des entreprises sont donc des TPE ou des PME, les entreprises de taille intermédiaire restant peu nombreuses. Des entreprises de biotechnologies ont évolué vers des modèles mixtes associant le développement de produits de santé et l'offre de services. Cela leur permet de mieux résister dans les périodes difficiles et inévitables du développement d'une entreprise de ce domaine, compte tenu du coût élevé et du temps important nécessaire à la mise au point puis à la mise sur le marché d'un produit biotechnologique. Les entreprises de bio-informatique sont également en croissance et contribuent à l'excellence de l'écosystème francilien.

L'empreinte géographique de cet écosystème montre que deux départements regroupent plus de 75 % des établissements. La moitié des

à droite : Imagine, Institut des maladies génétiques, à Paris.

à gauche : Genopole à Évry-Courcouronnes : plate-forme Histologie-Anatomocytopathologie.

Répartition des établissements par grand type d'activité en 2020



établissements recensés sont situés à Paris. L'Essonne en concentre environ le quart en raison de la présence de Genopole mais aussi d'établissements de bioproduction comme LFB Biomédicaments et CellforCure aux Ulis ainsi qu'Yposkesi sur le site de Genopole. Le poids de ce département dans les biotechnologies franciliennes est donc particulièrement important.

Le biocluster Genopole

Genopole est un acteur majeur de la filière des biothérapies, de la R&D à la production GMP⁵ de médicaments de thérapies génique et cellulaire. Créé en 1998 en région sud-francilienne, à Évry-Courcouronnes (Essonne), Genopole voit le jour grâce à la mobilisation de l'État, de la Région Île-de-France, du département de l'Essonne et de l'Association française contre les myopathies (AFM-Téléthon). Principalement financé par la Région Île-de-France, il dispose d'un parc immobilier de plus de dix hectares, où sont rassemblés des laboratoires de recherche académique et des sociétés de biotechnologie, installés au sein d'une pépinière, d'hôtels d'entreprises, de l'université d'Évry Paris-Saclay.

Modèle unique en France, Genopole est moteur d'innovations, en particulier dans quatre domaines stratégiques : la médecine personnalisée, les thérapies innovantes, la génomique numérique et les biotechnologies industrielles. Sa notoriété, confortée par vingt ans d'expérience, lui vaut des distinctions internationales (Prix « Parc de recherche d'excellence » décerné par l'association américaine AURP (Association of University Research Parks), ainsi que l'installation d'entreprises étrangères comme Illumina ou Pharming.

Sa mission est avant tout d'attirer et de fixer des talents académiques et du monde de l'entreprise en favorisant l'entrepreneuriat, la recherche et la formation dans le domaine des biotechnologies. Son action repose sur trois grands axes :

- **Entrepreneuriat** : Genopole propose des accompagnements au développement de projets innovants (Shaker), à la création et au développement d'entreprises (Booster), met en contact les sociétés labellisées avec des investisseurs et des grands groupes pour accélérer leur croissance.
- **Recherche** : Genopole finance l'acquisition de plates-formes technologiques de pointe mutualisées, le recrutement de post-doctorants dans les laboratoires et les entreprises du site ainsi que des aides à la création d'unités de recherche au sein de laboratoires de Genopole.
- **Formation** : en lien avec l'université d'Évry, membre de Paris-Saclay, Genopole accompagne la création de nouveaux enseignements en sciences de la vie.

L'Île-de-France est à la fois un pôle scientifique d'excellence et une région où se structure la production de médicaments de thérapie innovante. Elle réunit et renforce ses capacités et compétences dans la filière stratégique des médicaments de thérapie innovante (MTI), y compris pour la formation des professionnels ; crée des emplois et de nouvelles activités ; catalyse les projets de biothérapies au travers de partenariats de R&D publics/privés. Enfin, elle favorise une activité conjointe issue de cette R&D en lien direct avec les grands groupes biopharmaceutiques présents dans la région capitale. L'enjeu du financement restant clé pour les entreprises, l'objectif est de poursuivre la croissance des capitaux disponibles pour accompagner leur développement en Île-de-France. ■

Valérie Constanty, géographe urbaniste, **Delphine Brajon**, économètre statisticienne département Économie (Vincent Gollain, directeur)

avec les contributions écrites d'**Anne Jouveanceau**, directrice générale adjointe de Genopole

Jérôme Larghero, directeur du centre Meary, **Frédéric Le Magny**, chargé de mission et **Romain Vidal**, chef du service Transferts de Technologie au Conseil régional d'Île-de-France

1. Applique les outils et procédés de nano/microfabrication afin de construire des dispositifs permettant d'étudier les biosystèmes, avec des applications dans l'administration des médicaments, des diagnostics, etc. (Définition OCDE).
 2. Source : Medicen Paris Region.
 3. Pour Chimeric Antigen Receptors de lymphocytes T. « [...] Les CAR-T cells représentent une nouvelle option thérapeutique porteuse d'espoir pour lutter contre certains cancers du sang. [Ces traitements de thérapies géniques sont] fabriqués à partir de lymphocytes T du patient qui, une fois modifiés génétiquement et réinjectés, sont capables de reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses ». Extrait du communiqué de presse du 27 mai 2019 de la Haute Autorité de santé.
 4. En nombre de publications scientifiques dans les journaux d'excellence, source : Inserm.
 5. Good Manufacturing Practices (GMP) ou bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et des médicaments expérimentaux à usage humain.

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Fouad Awada

DIRECTRICE DE LA COMMUNICATION

Sophie Roquette

MAQUETTE

Jean-Eudes Tilloy

INFOGRAPHIE/CARTOGRAPHIE

Pascale Guery

MÉDIATHÈQUE/PHOTOTHÈQUE

Inès Le Meledo, Julie Sarris

FABRICATION

Sylvie Coulomb

RELATIONS PRESSE

Sandrine Kocki

33 (0)1 77 49 75 78

L'Institut Paris Region

15, rue Falguière
 75740 Paris cedex 15
 33 (0)1 77 49 77 49

ISSN 1967-2144
 ISSN ressource en ligne
 2267-4071



institutparisregion.fr



RESSOURCES

- *Cartographie de la bioproduction en France*, Les Entreprises du Médicament, 2018.
- *Contrat stratégique de filières industries et technologies de santé*, Conseil national de l'industrie, février 2019.
- *La France et les médicaments de thérapie innovante (MTI)*, MabDesign, étude réalisée pour le compte de Les Entreprises du Médicament, novembre 2019.
- *Les biotechnologies de la santé en France*, Les Entreprises du Médicament, édition 2014.
- « Les biotechnologies industrielles en Île-de-France », *Enjeux Île-de-France*, n° 28, Crocis, juin 2001.
- *Panorama France Healthtech 2019*, France Biotech, 2020.

Sites institutionnels utiles

- www.aphp.fr
- www.dim-tg.org
- www.dim-elicit.fr
- www.genopole.fr
- www.inserm.fr
- www.medicen.org
- www.oecd.org

