**Conférence à Sherbrooke, 17 octobre 2018**

J’aimerais en premier lieu remercier l’Association de m’avoir invité. Je suis toujours heureux de venir à Sherbrooke, car, à chaque fois, j’ai l’impression de revenir à la maison. Pierrette, les garçons et moi-même, avons vécu dix-neuf belles années à Sherbrooke. Nous avions de bons voisins et pour moi le travail à la Faculté était très motivant.

Aujourd’hui, je vais vous raconter une belle histoire et surtout une histoire qui est vraie : celle de la société Enobia Pharma dont le succès thérapeutique et financier a été et est toujours remarquable.

**Aide-mémoire**

Chercheurs U de M : Philippe Crine, Guy Boileau, Denis Gravelle, Guy Bédard

Cohen, Stanford; Boyer, U. C al. San Francisco, Genentech

Ronald Capes, U. Mc Gill 1970, Cetus Corporation

Cellule: 20um à 1000 um

Chromosome dia; 2nm, longueur moyenne :30 um um= 10-6 m, nm=10-9m

Longueur des 46 brins d’AND: environ 3 m. (fortement enroulé)

Injections intraveineuses

Hormone de croissance : E Coli, 2 gènes sur le chromosome 17, venait avant la transgénèse de l’hypophyse des cadavres. Augmente la masse musculaire, populaire chez les athlètes (lanceurs au baseball). Maintenant défendue.

**Notes pour la présentation**

**Diapositive No 1:** **Titre**: Une belle histoire vraie: Enobia Pharma inc. : un succès thérapeutique et financier remarquable.

**Diapositive no 2 : Menu de la présentation.**

Voici le menu que je vous présente.

**T2C2 (origine et mission)** : Je dois faire un bref rappel de la société T2C2 que j’ai mise sur pied en 1997 avec l’aide de plusieurs investisseurs; car T2C2 est à l’origine de la compagnie Enobia Pharma.

**Génétique 101** (exercice nécessaire pour la compréhension). Il s’agira de rappeler certains concepts que vous connaissez et de vous introduire à une technologie qui a donné au secteur de la biotechnologie une énorme importance industrielle et médicale.

**Médicament développé** et finalement **résultats thérapeutiques et** **financiers**.

En dernier lieu, **Ombre au tableau**, car il y a une ombre malgré le succès retentissant.

**Diapositive no 3 : Transfert Technologie Commercialisation Capital**

**Investisseur en démarrage** avec 175M$ de 1997 à 2015.

**Plusieurs commanditaires** : CDPQ, FSTQ, Banque Royale, BDC Fonds de pension de Bombardier, Caisse de dépôt et de consignation (France(Paris), Partners Group (Suisse) et Société Innovatech du Grand Montréal. T2C2 était un fonds de démarrage qui en un sens introduisait les commanditeurs ou investisseurs à des occasions d’affaires pour leur permettre de réinvestir dans les rondes subséquentes, ce qui fut fait dans quelques compagnies.

**Diapositive no 4 : Mission de T2C2**

**Rechercher des occasions d’affaire** dans le milieu universitaire (surtout au Québec). Une trentaine de compagnies dont trois à l’étranger, soit Paris, Tel Aviv et Toronto.

**Critères : Science de Haut niveau :** évaluation par le personnel de T2C2 À une certaine époque, il y avait 7personnes, chacune détenant un Ph.D. en diverses disciplines. Lorsque nécessaire, une expertise externe était demandée. Mais règle générale, on aimait faire nos propres évaluations, et vivre avec nous succès et nos échecs.

**Scientifiques visionnaires et d’affaire :** Des scientifiques qui comprenaient les avantages et les inconvénients de faire de la recherche dans le cadre d’une compagnie. Au niveau des avantages, il y avait possibilité que les résultats atteignent le stage commercial et comme inconvénients ils devaient réaliser que l’environnement était plus contraignant que faire de la recherche en milieu universitaire. Des scientifiques qui comprenaient l’importance de la prise de brevets, des scientifiques qui acceptaient de demander au conseil d’administration de la compagnie la permission avant de publier et dans certains cas de ne pas publier.

**Propriété intellectuelle :** privilégier la prise de brevets au lieu de publications.

**Marché identifiable :** visualiser une sortie pour la recherche, un produit nouveau par exemple et non pas une répétition (on n’aurait pas par exemple financé un projet visant à développer un médicament pour le mal de tête.

**Diapositive no 5 : Début de Enobia**

Septembre 1997. Visite de T2C2 à U de M et rencontre de quatre chercheurs; deux biochimistes et deux chimistes. Historique de leur recherche, visite des labos, discussions avec les étudiants,

**Sans faire un jeu de mots, il y a de la chimie entre les participants et ça clique entre T2C2 et les chercheurs.**

**Diapositive no 6 : Vérification ou Due Diligence**

**Experts** en minéralisation du calcium dans les os et experts en chimie de synthèse. **Réputation internationale** et **publications** dans les journaux internationaux. Bernard Coupal connaît déjà deux des scientifiques.

**Diapositive no 7 : Génétique 101**

Exercice essentiel pour la compréhension d’Enobia. Un exercice pas très difficile.

Les organismes vivants sont composés de **cellules** et dans les cellules il y a un **noyau** (excepté les bactéries) et dans le noyau il y a d’**ADN** ou le bagage génétique de l’organisme. **Ceci est vrai pour le règne animal et végétal.** L’ADN est réparti en **gènes** qui forment les **chromosomes**.

**Diapositive no 8 : Génétique 101 :**

Homo sapiens a **23 paires de chromosomes,** ce qui constitue le génôme. Le chimpanzé a 24 paires de chromosomes, le poisson rouge en a 50 paires et l’éléphant en a 28 paires. La pomme de terre a 24 paires de chromosomes.

**Diapositive no 9 : Génétique 101**

On connaît le rôle des gènes qui est de **commander ou de coder** la **fabrication** de protéines par l’organisme ou de présenter un trait. Par exemple, le gène qui code pour faire produire la protéine donnant la couleur des yeux est situé sur le **chromosome no 15** et celui pour l’insuline **est situé sur le no 11.**

**Diapositive no 10 : Génétique 101**

On sait depuis **1973** qu’il est possible de **couper l’ADN** pour aller chercher un gène spécifique en utilisant des enzymes de restriction ou  **ciseaux biologiques**. On sait aussi comment **recoller ce gène dans l’ADN** d’un autre organisme en utilisant d’autres molécules (ligases) qui construisent un lien de covalence. On a alors un **organisme recombiné** qui en se multipliant fabrique une nouvelle protéine provenant du gène introduit dans l’ADN. Les bactéries nous ont montré comment faire car depuis des millions d’années elles s’échangent entre elles du matériel génétique pour développer des résistances comme par exemple la résistance aux antibiotiques. Cette expérience a été réalisée par deux biochimistes américains,Stanley **Cohen et Herbert Boyer à l’université Stanford en 1973.** Cohen était rattaché à Stanford; tandis que Boyer était chercheur à l’université de Californie au campus de San Francisco. Les deux universités prirent des brevets sur la technologie et retirèrent dans les années suivantes énormément de royautés. Les deux chercheurs vivent toujours. Cohen demeura à Stanford et Boyer quitta l’université pour lancer avec un financier (Swanson) la firme Genentech l’une des firmes les plus importantes en biotechnologie, maintenant la propriété d’une multinationale.

L’expérience de Cohen et Boyer était la suivante. En premier lieu il utilise une bactérie qui possède un gène de résistance à la tétracycline (bactérie A) et une autre bactérie qui possède un gène de résistance à la canamycine (bactéie B). Ils extraient de la bactérie B le plasmide et du plasmide ils extraient le gène résistant à la canamycine et l’introduisent dans le plasmide de la bactérie B. Le plasmide recombiné est alors introduit dans une bactérie qui maintenant possède deux gènes de résistance.

**Diapositive no 11 : Figure montrant l’échange entre deux organismes.**

Une figure vaut mille mots. Regardons cette figure. J’ai besoin de votre indulgence, car la figure pourrait être plus belle. Je ne suis pas un expert en PowerPoint. L’exemple montré ici est fait avec une bactérie. Ce fut la première expérience. Depuis lors, il y a eu des améliorations importantes. Maintenant, on utilise des vecteurs meilleurs que la bactérie, des organismes avec une machinerie structurale plus avancée, permettant de fabriquer des protéines recombinantes de qualité supérieure.

**Diapositive no 12 : Génétique 101 : Commentaire important**

C’était la **première fois** qu’un organisme vivant était fabriqué autrement que par des mutations accidentelles, ou des croisements ou par simple évolution**. Il s’agit d’une avancée technologique qui a eu des répercussions** **énormes.** Il est maintenant possible de produire des protéines (grosses molécules impossibles à produire par synthèse chimique) thérapeutiques.

Il y a deux ou trois ans, un historien israélien, **Yuval Noah Hariri,** a publié deux volumes qui ont envahi le monde entier et qui sont devenus et qui le sont encore des bestsellers traduits en plus de 40 langues. Dans son premier volume intitulé **Sapiens** en référence à Homo Sapiens, il décrit l’évolution du genre humain depuis le début il y a 5 millions d’années jusqu’à 1972. Selon lui, en 1972, **l’expérience de Cohen et de Boyer à Stanford a tué Homo Sapiens qui a été remplacé par Homo Deus.**

**Diapositive no 13 : Génétique 101 : Améliorations subséquentes**

Depuis 1972, la technique a été beaucoup améliorée et on utilise maintenant des vecteurs (organismes dans lesquels le gène humain est placé) **plus sophistiqués comme les levures et les cellules de Hamster.**

**L’insuline humaine** est fabriquée par cette technique et remplace l’insuline provenant des bœufs et des porcs qui causaient des effets secondaires. **L’hormone de croissance** est égalent fabriquée de cette façon comme par ailleurs des vaccins. **Medicago**,une compagnie de Québec, démarrée par T2C2 fabrique des vaccins avec des **plantes modifiées** (la luzerne et d’autres). Medicago est une compagnie publique dont les actions se transigent sur le TSX.

**Diapositive no 14 : Projet de Enobia**

Le projet de Enobia était de trouver un traitement pour la maladie appelée **Hypophosphatasie**, une maladie qui est caractérisée par l’absence de **minéralisation ou de métabolisation du calcium dans les os**. Au lieu de se fixer sur les os, les sels de calcium sont excrétés par l’urine**. La maladie est causée par l’absence d’une protéine appelée l’alcaline phosphatase qui est codée par un gène situé sur le chromosome no1. Le gène fonctionne mal ou pas du tout (niveau de sévérité variable).**.

**Diapositive no 15 : Le projet d’Enobia**

Le projet consistait à fabriquer la protéine **Alcaline Phosphatase** et l’injecter aux patients. Comme la protéine était une molécule très grosse, il était impossible de la fabriquer par synthèse. Pour les chimistes, disons que le poids moléculaire est de 81 kilodaltons et qu’elle est constituée d’une séquence de 449 acides aminés. L’incidence de la maladie est de1/100000 et certaines populations comme les memnonites du Manitoba ont une incidence de 1/2500. Il s’agit d’une maladie orpheline avec une incidence de 0,05% avec aucune médication.

**Diapositive no 16 : Pourquoi ce choix?**

Ce choix avait été fait pour des raisons scientifiques et d’affaire. En premier lieu, ce choix était basé au départ sur **l’expertise des chercheurs.** Ensuite on voulait suivre les traces de la **compagnie Genzyme** de Boston qui avait suivi la même approche, quelques années auparavant, pour développer le **Ceredase,** protéine recombinée pour le traitement de la maladie de Gaucher, un dérèglement du système nerveux. Genzyme occupait alors le domaine de la thérapie de remplacement enzymatique. Il s’agit d’un domaine qui consiste essentiellement à identifier une maladie causée par l'absence d'une protéine, de fabriquer cette protéine par méthode recombinante et de l’injecter chez le patient. Genzyme avait un portefeuille de produits dans ce secteur et on espérait si on réussissait pouvoir avoir un partenaire.

De plus **aucune multinationale** ne s’intéressait à cette maladie; la FDA l’avait mise sur le **fasttrack (examen plus rapide);** les essais cliniques demandaient moins de patients et étaient plus rapides et moins coûteux. De plus la FDA accordait une **exclusivité de marché** de 7 ans pour la compagnie qui mettrait un médicament sur le marché.

**Diapositive no 17 : Le départ d’Enobia**

La compagnie démarra ses activités en janvier 1998 avec deux investisseurs, **UMDI et T2C2** et un investissement de **1,5M$.** On créa la compagnie avec comme actionnaires les investisseurs, les chercheurs et U DE M. La compagnie loua des laboratoires à l’université et c’était parti.

**Diapositive no 18 : Travail soutenu**

Un travail de 15 ans comprenant

le design de la méthode de fabrication,

la mesure de l’activité de la protéine produite,

les essais précliniques et cliniques,

la réalisation de rondes de financement,

le tout dans une ambiance de succès, d’inquiétudes, de revers et beaucoup de nuits blanches.

**Diapositive no 18, 19,20, 21 : la fabrication de la protéine**

Comme vous avez déjà bénéficier d’un cours Génétique 101, la description de la fabrication de la protéine recombinée sera rapide.

Aller chercher le gène qui code pour la protéine, gène situé sur le chromosome no 1,

ouvrir l’ADN des cellules des ovaires du Hamster,

recoller le tout et

mettre l’organisme recombiné dans un réacteur avec des éléments nutritifs et

récupérer la protéine.

**Diapositive no 22 : Fabrication**

La protéine est modifiée chimiquement en ajoutant un liant pour assurer le lien avec l’os. Une combinaison biochimie-chimie

**Diapositive no 23 : Définition selon l’OCDE de la biotechnologie**

Application à un organisme vivant des techniques d’ingénierie pour le modifier génétiquement et lui faire fabriquer des biens et services à valeur ajoutée.

**Diapositive no 24 : Résultats thérapeutiques**

Les essais cliniques débutent en 2007. Les radiographies effectuées sur des patients à différentes périodes montrent que la protéine recombinée lorsqu’elle est administrée augmente la densification des os et la minéralisation du calcium de façon importante. L’arrêt du traitement montre une diminution de la densification.

**Diapositives no 25 à 31 inclusivement : radiographies**

**Diapositive no 32 : Bonne nouvelle**

Les résultats des essais cliniques sont exceptionnels. Les offres d’achat commencent à arriver.

**Diapositive no 33 : Données financières**

7 rondes de financement pour un total de 165M$. En janvier 2012, Enobia est vendu pour 1 300 000 000 dont 800 000 000 comptant et 500 000000 lorsque la FDA donnera son accord pour la commercialisation, ce qui fut fait en 2015

**Diapositive no 34 : Profil d’investissement**

1998 à 2007 : faibles investissements pour la science et la technique. 2007 à 2012 : investissements plus importants pour les essais cliniques. Les essais cliniques coûtent cher pour plusieurs raisons. D’abord, il faut fabriquer le médicament dans des conditions sévères (good manufacturing practices) car il sera injecté aux patients. En second lieu, il faut recruter les patients dissiminés un peu partout et les déplacer dans des endroits communs et souvent avec un membre de la famille (enfants) et finalement il faut recruter des médecins, statisticiens, etc pour conduire les essais.

**Diapositive no 35 : Commentaires : Phases de financement**

1998 à 2007 : T2C2 est le lead investor avec FSTQ, Innovatech et Desjardins

2007 à 2012 : Orbimed est le lead investor avec FSTQ, Desjardins et Innovatech

**Diapositive non 36 : poursuite des essais cliniques**

L’acheteur poursuit les essais cliniques jusqu’en 2015 alors que la FDA déclare un Breakthrough.

**Diapositive non 37 : Données de marché**

Strensiq et Alexia Pharmaceuticals de Boston**.** Les ventes en 2016 : 135M$, en 2017 :250M$ et en 2018 750M$.

**Diapositive no 38 : Conclusion : Succès**

**Ratio de 8 et 24% de TRI**

**Diapositive no 38 : Puzzle**

**Capital, Gestion, Technologie et PI**

**Diapositive 39 : Ombre au tableau**

Tout est parti; même le nom

Situation fréquente au Québec : Axcan Pharma, Biochem Pharma, Enobia Pharma, Bioaxone Pharma, Virogen, GeminX, Topigen

**Diapositive no 40 : Un commentaire**

**Diapositive no 41 : Pour alimenter la réflexion**

**Merci**

.