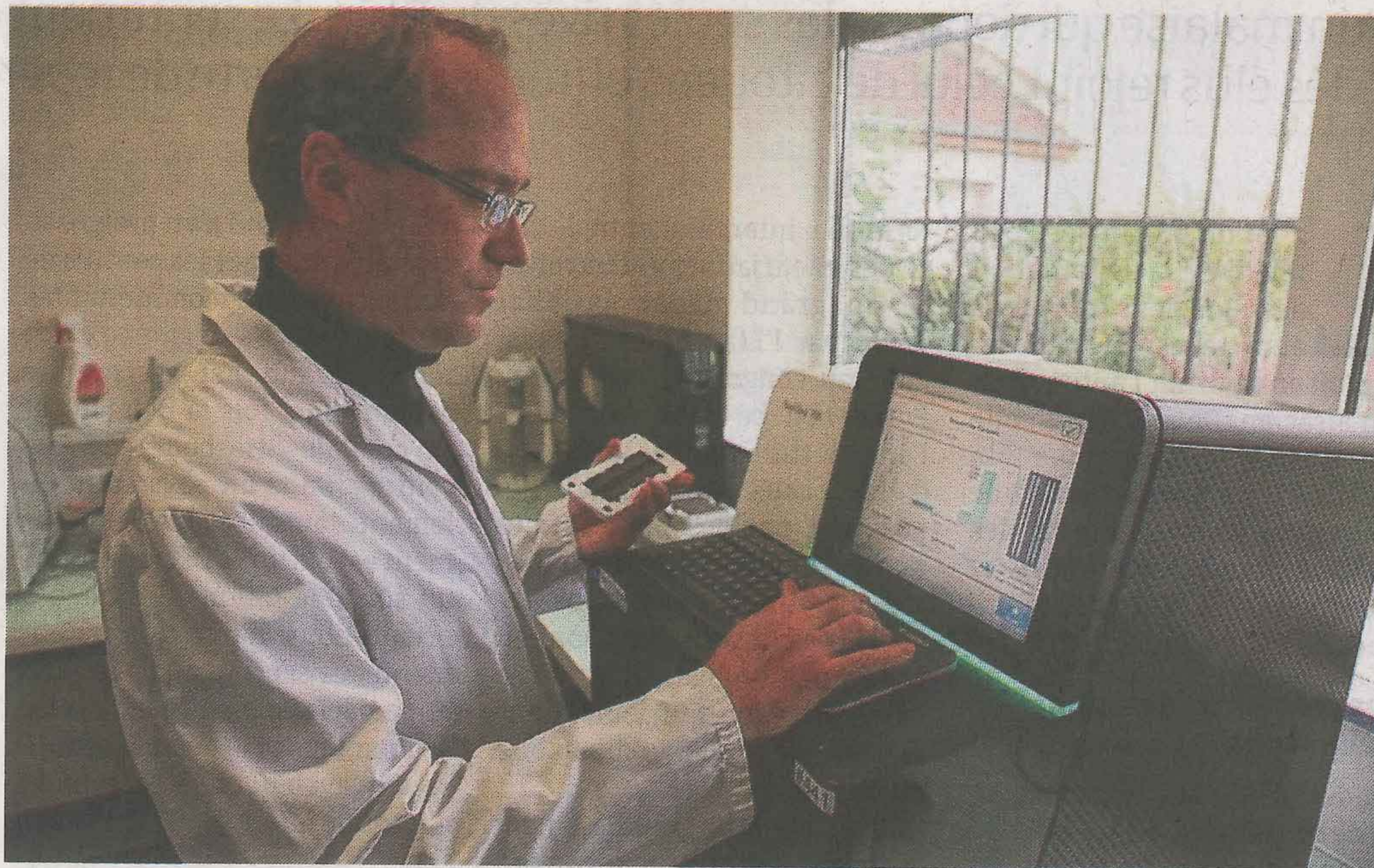


Les algorithmes d'Alzheimer

Créée en 2007, la société huninguoise Firalis s'apprête à commercialiser le premier test sanguin de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Une avancée qui pourrait révolutionner son dépistage et apporter un mieux aux malades.

Selon les projections des spécialistes, la maladie d'Alzheimer est appelée à toucher de plus en plus de personnes dans le monde. Pourtant, il n'existe pas de traitements fiables, lesquels interviennent d'ailleurs trop tard. « Les changements physiopathologiques dans le cerveau des patients débutent plusieurs années avant les premiers symptômes de déficit cognitif », assure le professeur Hüseyin Firat, PDG de la société huninguoise Firalis, qui a acquis une spécialisation unique en Europe dans le domaine des biotechnologies depuis sa création en 2007, et qui est pionnière dans le domaine de la médecine de précision, en Europe.



Firalis dispose d'un panel d'appareils parmi les plus récents et les plus rares, dans son domaine d'intervention. Ils permettent notamment de séquencer l'ensemble du génome humain en un à deux jours. Alors qu'au début des années 90, les premiers séquençages nécessitaient plusieurs années de recherches pour un coût supérieur au milliard d'euros. PHOTOS DNA - JEAN-FRANCOIS OTT

Retarder le déficit cognitif grâce aux nanotechnologies

Le diagnostic actuel de la maladie d'Alzheimer reste très incertain et s'appuie sur une ponction lombaire souvent invasive et douloureuse. « Parvenir à diagnostiquer cette maladie de façon fiable et bien plus précoce, à partir de biomarqueurs (gènes, ARNs, protéines) spécifiques à la pathologie présents dans le cerveau, permettrait de

retarder le déficit cognitif d'une dizaine d'années. Aujourd'hui, nous pouvons y parvenir grâce aux nanotechnologies les plus récentes », poursuit le professeur Firat.

Ancien directeur de recherche du Généthon (premier laboratoire à travailler sur la cartographie du génome humain, au début des années 1990), le professeur Hüseyin Firat, spécialisé en immunohématologie, a fondé la société Firalis en 2007. Passionné par la recherche médicale, il a réuni une cinquantaine de chercheurs et de collaborateurs à Huningue et

travaille avec du matériel de pointe parfois unique au monde. Amoneta Diagnostics, filiale de Firalis, œuvre depuis cinq ans à la réalisation d'un diagnostic plus simple et moins coûteux de la maladie d'Alzheimer.

« Amoneta Diagnostics a développé le premier test non invasif de cette maladie. Baptisé Addia, il s'effectue à partir d'une simple goutte de sang, en y recherchant des biomarqueurs de la maladie (lire ci-contre). Nous disposons d'appareils ultramodernes qui peuvent localiser avec une grande rapidité des

milliers de molécules différentes. Pour développer un outil diagnostic fiable, il faut prouver l'existence d'un biomarqueur spécifique, en général une molécule, qui identifie tout changement dans certains gènes. La recherche de biomarqueurs est récente, et implique l'analyse la plus complète possible de génomes. Dans les années 90, il fallait six mois pour séquencer 20 gènes. Aujourd'hui, nous sommes en mesure d'analyser 100 % du génome en deux jours. »

Depuis la création de Firalis, plus de 25 millions d'euros, pro-

venant notamment de l'Union Européenne, ont été investis pour équiper son laboratoire d'outils de précision uniques en Europe, voire au monde, et capables des analyses les plus fines sur de petites quantités de cellules. Certaines machines peuvent détecter en une heure une seule molécule dans 100 microlitres, d'autres parviennent à séquencer des millions de marqueurs en moins d'une semaine. Firalis jongle avec des technologies de biologie moléculaire qu'elle a été la première à maîtriser, telles que la plateforme de séquençage ciblé HTG, Celemics. Et jongle aussi avec les masses de données. « Une seule analyse génomique représente un terrabyte de données », renseigne Eric Schordan, directeur des diagnostics moléculaires. « Grâce aux potentiels de l'intelligence artificielle, nous parvenons aujourd'hui à isoler ces biomarqueurs. Ces analyses extrêmement poussées sont effectuées à l'aide d'algorithmes que nous avons définis pour localiser les signatures de la maladie d'Alzheimer. »

La plus grande étude clinique jamais réalisée sur la maladie d'Alzheimer

Firalis, via sa filiale Amoneta, est en phase d'achever la plus grande étude de performance clinique jamais conduite dans le monde, dans le domaine des biomarqueurs sanguins pour la maladie d'Alzheimer. Les études ont porté sur 1175 patients,

LES CHIFFRES

47 millions

de personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer dans le monde (7,7 millions de nouveaux cas par an), 900 000 en France (630 nouveaux cas diagnostiqués chaque jour), 22 000 en Alsace. Ces chiffres devraient tripler d'ici 2050.

1

malade sur deux ignore qu'il est atteint de cette maladie.

1024

Le nombre de patients participant à l'étude clinique de Firalis. C'est la plus grande étude jamais conduite dans le monde dans ce domaine.

52

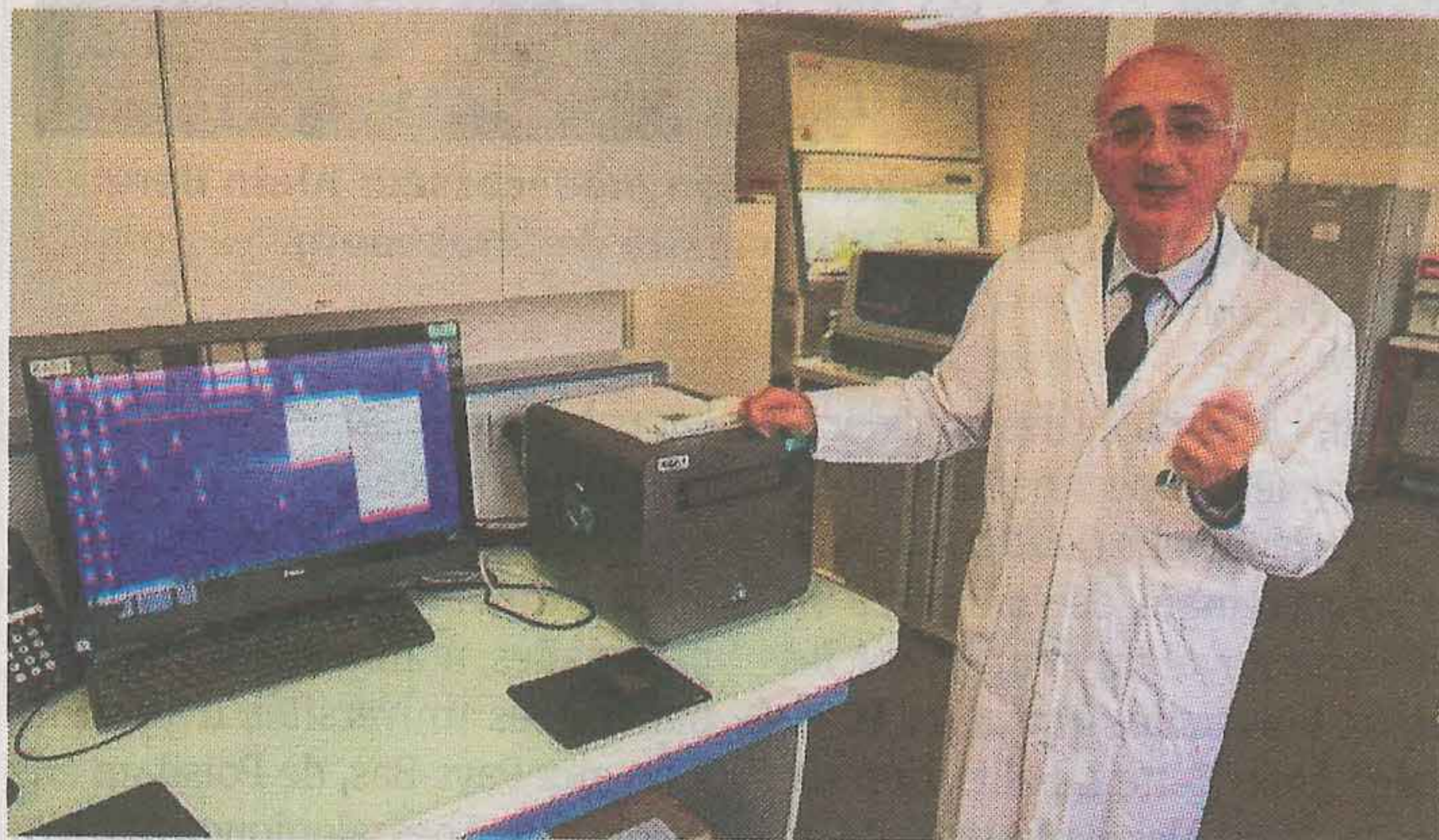
millions d'euros déjà investis dans l'étude de Firalis.

8

Le nombre de brevets qui protègent le test sanguin développé par Firalis.

UN FINANCEMENT PARTICIPATIF

La société Amoneta Diagnostics, filiale de Firalis, est à la recherche de fonds complémentaires pour boucler le financement de l'étude clinique de ce test unique et inédit pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, et préparer son lancement commercial. Les financements principaux sont apportés par Firalis, avec le soutien majeur de l'Union Européenne. Néanmoins, Amoneta a lancé une campagne de financement participatif via la plateforme Happy capital (<https://www.happy-capital.com/projet/amoneta-diagnostics/page>), et espère atteindre 400 000 € à l'échéance de la campagne, fin février 2019.



Spécialiste en immunohématologie, le professeur Hüseyin Firat a dirigé le centre de recherches du Généthon, en région parisienne, avant de rejoindre Novartis puis de créer Firalis en 2007.

QU'EST-CE QU'UN BIOMARQUEUR ?

Un biomarqueur est une caractéristique biologique mesurable, le plus souvent une protéine, qui est liée à un processus et peut être décelée dans le sang. « Il mesure la différence entre un état normal et un état pathologique, il permet de détecter la maladie avant l'apparition des symptômes », précise Hüseyin Firat. Le développement des nanotechnologies aidera à déceler de nouveaux biomarqueurs qui sont liés à un changement dans le gène impliqué, lequel produit alors une nouvelle protéine. Ces vérifications s'accompagnent d'une interprétation du génome humain en entier par l'intelligence artificielle, et aboutissent à un diagnostic précis qui vient étoffer les études cliniques. Le processus est long : il faut 3 à 5 ans pour découvrir les biomarqueurs et 4 à 5 ans pour leur qualification clinique. La recherche d'un marqueur implique l'analyse de dizaine de milliers de gènes, sachant que pour les seules maladies cardiovasculaires, 4 000 biomarqueurs ont été identifiés. L'objectif de ces recherches est de proposer un test sanguin qui permettra de déceler ce marqueur rapidement.

ont réuni 13 centres de recherches et hôpitaux dans toute l'Europe (y compris Colmar et Strasbourg), et se sont accompagnés du dépôt de huit brevets. Dès la validation de ses biomarqueurs, que Firalis espère voir se concrétiser d'ici six mois, la commercialisation du test « made in Huningue » pourra être lancée, et sa distribution effective en 2020, si toutefois le test, qui avoisinera les 600 € (contre 2000 € actuellement pour un diagnostic de certitude) recueille l'aval des agences réglementaires de la Santé Publique. Qui décidera de son remboursement ou non.

Après Alzheimer, Firalis compte se pencher sur les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives et inflammatoires avec les mêmes recours technologiques, en localisant dans le premier cas des marqueurs de prédiction d'insuffisance cardiaque. Avec l'objectif de prédire les infarctus du myocarde à temps. ■

Jean-François OTT

Et les millions de la biobanque

Ce qui contribue en particulier à l'excellence de Firalis, ce sont les millions de données cliniques collectées par l'entreprise lors de tests et d'études, et stockées dans une biobanque qui compte parmi les plus importantes d'Europe dans son domaine. C'est assurément l'un des secrets les mieux gardés de Huningue...



Chaque échantillon dispose d'un code-barres unique qui donne accès aux résultats des tests. Soit des millions de pages...

SI FIRALIS a pu lancer un projet aussi ambitieux, et le mener pratiquement jusqu'à son terme, c'est en particulier grâce à la quantité astronomique de données cliniques sur les biomarqueurs obtenue en l'espace d'une dizaine d'années. Chaque échantillon biologique inclus dans les

études donne lieu à des recherches de protéines, des séquençages de génomes et autres collectes de données indispensables pour mener les études cliniques à terme. Ces innombrables données sont stockées

dans les locaux de Firalis à Huningue, au sein d'une biobanque, un centre de gestion des ressources biologiques, qui contient aujourd'hui les données complètes pour deux millions d'échantillons. Et ces données sont légion, vont des résultats d'hématologie à ceux d'imagerie tridimensionnelle et aux scores de tests divers. « Développer un outil de diagnostic s'avère plus compliqué que de développer un médicament : il nous faut prouver que le marqueur est spécifique à la pathologie ciblée. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il faut également croiser les données d'autres pathologies neurodégénératives », indique Hüseyin Firat. Son entreprise doit également beaucoup au regroupement, ici

à Huningue, de plusieurs spécialistes en neurosciences ou biotechnologies, à l'instar de Saliha Moussaoui, directrice scientifique d'Amoneta Diagnostics, une ancienne d'Aventis et de Novartis, ou encore Eric Schordan, directeur des diagnostics chez Firalis et auteur d'une thèse en biologie moléculaire. Enfin, la société réussit le tour de force de réunir un laboratoire de culture cellulaire, des dispositifs permettant de créer des anticorps pour localiser des biomarqueurs, des automates de biologie médicale et des appareils de détection en pointe dans leur domaine pour séquencer des génomes ou isoler des molécules. Ce qui fait de Firalis l'une des structures les plus dévelop-



La biobanque de Firalis conserve plus de deux millions d'échantillons biologiques humains à une température comprise entre -80 et -150 degrés Celsius. Ils représentent la mémoire des études cliniques menées par l'entreprise.

pées en Europe dans le domaine des diagnostics. Diagnostics qui s'appliquent également à

la recherche de micropolluants dans l'eau, par exemple... ■

JFO