



AMBASSADE DE FRANCE EN ALLEMAGNE
SERVICE POUR LA SCIENCE ET LA TECHNOLOGIE

Berlin, le 8 novembre 2011

Rédacteur : Stéphane Roy
Attaché pour la Science et la Technologie

Le biocluster de Heidelberg

La région de Heidelberg fait remonter la création de son cluster en biotechnologie aux années 1990 où BioRegio, la compétition au niveau fédéral dotée d'un financement de 25 millions d'euros par pôle, avait fait émerger la Rhénanie du Nord – Westphalie, le Bade-Wurtemberg (Heidelberg) et la région de Munich comme biopôles. Le programme BioRegio avait comme objectif de générer de nouvelles start-ups. La mise en place d'une structure pour répartir l'argent fédéral a conduit à la création de Bio-Rhein-Neckar (BioRN) comme association des industriels de la région. Cette structure a aidé jusqu'à une trentaine de start-up dans le domaine des biotechnologies, créées entre 1996 et 2001.

L'émergence de la région de Heidelberg s'est accentuée avec la mise en place du cluster de pointe (Spitzencluster) en 2007. En effet, le ministère de la recherche et de l'enseignement (BMBF) a choisi de concentrer des fonds fédéraux sur une seule région, ce qui représentait à l'époque (2007) une nouveauté en Europe. En recevant un financement de € 40 millions du BMBF, le cluster de Heidelberg-Manheim a été en mesure de lever environ € 40 millions des entreprises pour le développement de partenariats public-privé dans le domaine des biotechnologies médicales.

Avec ce cluster de pointe, le biopôle de Heidelberg-Mannheim tente de répondre aux trois grandes difficultés de la région : i) un transfert de technologie considéré comme pas assez performant¹, ii) un manque de capital-risque et iii) une formation à l'entrepreneuriat insuffisante où 80 à 90% des étudiants en doctorat qui débutent leurs études souhaitent suivre une carrière académique. C'est un constat commun à beaucoup de régions en Allemagne.

1 – Les acteurs en présence.

BioRN répertorie environ 200 acteurs principaux du développement des biotechnologies dans un rayon de 30 kilomètres autour de Heidelberg et incluant Darmstadt, Heidelberg, Mannheim et Ludwigshafen.

- **Le tissu de recherche académique.**

Le développement du biocluster de la région de Heidelberg s'appuie sur 6 grands établissements de recherche et universités dont l'excellence est maintenant reconnue : le centre Helmholtz de recherche sur le cancer (DKFZ - 2500 employés), un institut du Max-Planck en recherche médicale, l'Université de Heidelberg, université d'élite^{2,3}, dans le cadre de la compétition Initiative d'excellence du gouvernement fédéral mis en place en 2005 pour faire émerger les meilleures universités

¹ En 2009, l'ensemble des instituts de recherche de la région de Heidelberg ont reçu 470 millions de fonds publics et ont généré moins de € 10 millions de revenus de licence.

² Dont la mise en place du cluster de recherche CellNetworks. Dans ce cadre, le soutien au transfert technologique se fait par la sélection de pôles d'excellence (Exzellenzcluster) au sein d'universités ou d'organismes de recherche extra-universitaires en relation avec l'industrie. Le soutien s'élève en moyenne à € 6,5 millions/an/cluster

³ Classée dans les 45 premières universités dans le domaine des sciences de la vie en 2010. QS World University Ranking.

allemandes⁴, la clinique universitaire de l'université de Heidelberg⁵, le laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL - 1400 employés).

- **Les acteurs économiques.**

Plusieurs campus regroupent une grande partie des acteurs industriels mais le principal se situe à Heidelberg (Heidelberg Life Science Campus Neuenheimer Feld⁶). Environ 77 entreprises de biotechnologie sont recensées dans la région (avec un total de 3100 employés) auxquelles se rajoutent trois grandes entreprises avec un total de 16000 emplois (Roche à Mannheim, Merck Serono à Darmstadt, Abbott à Ludwigshafen).

La région a aussi été à l'origine du premier parc technologique (1984) en Allemagne avec 50000 m² de laboratoires et espaces de bureau. Un nouveau campus est en construction sur une vingtaine d'hectares au sud de la gare de Heidelberg (Heidelberg II avec 19000 m² de laboratoires et espaces de bureau pour un investissement de € 100 millions⁷).

2 – le renforcement des compétences scientifiques.

Il serait trop long de citer toutes les initiatives conduites pour renforcer la composante scientifique de la région de Heidelberg mais il nous apparaît important de mentionner

a. BioQuant.

BioQuant a été créé en 2007 comme un centre de recherche entièrement dédié à la biologie des systèmes et regroupe près de 300 chercheurs qui s'intéressent à l'intégration complète des données de l'atome à l'organisme pour analyser les systèmes complexes. L'un des objectifs du centre est de favoriser le transfert de la connaissance scientifique issue de la biologie des systèmes à des applications cliniques.

BioQuant est né de plusieurs initiatives mises en place ces dernières années à Heidelberg :

- l'étude des interactions virus-cellule dans le cadre du programme ViroQuant (FORSYS),
- CellNetworks cluster de compétence créé dans le cadre de l'Initiative d'excellence qui s'intéresse aux réseaux cellulaires,
- le programme System Biology of Signalling in Cancer (SB Cancer) financé par le DKFZ et la Helmholtz⁸.

⁴ Mené sous l'égide de l'agence de financement de la recherche allemande (DFG) et du Wissenschaftsrat, ce programme de financement qui s'étend sur une période de 6 ans (2006-2011) doit mobiliser la somme de 1,9 Md€, (75% à la charge de l'Etat fédéral, les 25% restants à la charge des Länder) ; il comprend 3 grands axes :

- Le soutien au transfert technologique par la sélection de pôles d'excellence ("Exzellenzcluster") au sein d'universités ou d'organismes de recherche extra-universitaires en relation avec l'industrie. Le soutien s'élève en moyenne à 6,5M€/an/cluster ;
- Le soutien à l'excellence scientifique via la sélection d'écoles doctorales ("Graduierenschulen"). Le soutien s'élève en moyenne à 1M€/an/Graduierenschule ;
- Le soutien de stratégies d'avenir ("Zukunftskonzepte") pour la promotion de la recherche universitaire de pointe. Le montant de ce soutien s'élève en moyenne à 21M€/an/université sélectionnée.

Un comité décisionnel composé d'experts de la DFG et du WR a été chargé de coordonner l'évaluation par des évaluateurs externes des projets présentés par les universités.

⁵ 10.000 employés, budget annuel de €1 milliard, 2000 lits.

⁶ 140 hectares

⁷ Dont un don privé en provenance d'un investisseur américain, ancien de l'université de Heidelberg.

⁸ La Helmholtz est à l'origine d'une alliance sur la biologie des systèmes qui regroupe 6 de ses centres et des partenaires extérieurs dont certains étrangers. Elle s'intéresse à élucider les mécanismes divers (cellulaire, à l'échelle de l'organe et des organismes) des maladies complexes utilisant une approche en réseau et interdisciplinaire. Cette alliance consacre 49 millions d'euros sur 2007-2012 et s'appuie sur des plateformes technologiques qui combinent des approches expérimentales, de TIC et de modélisation. Plus spécifiquement, le DKFZ s'est lancé en partenariat avec BioQuant, l'EMBL et les Centres Helmholtz de Brunswick et Berlin sur un programme de biologie des systèmes pour le cancer. Ce programme s'appuie sur trois piliers étroitement liés – développements technologiques, modélisation, expérimentation – pour faire le lien entre génomique du cancer, compréhension des mécanismes moléculaires des cellules cancéreuses et amélioration des thérapies.

BioQuant possède aussi un Centre d'imagerie de la société Nikon⁹ qui offre de la microscopie de très haute résolution. C'est l'une des nombreuses plateformes technologiques du centre de recherche (Tissue Imaging and Analysis Center - TIGA¹⁰, RNAi Screening Facility¹¹, Deep Sequencing Core Facility¹², Large Scale Data Facility¹³).

BioQuant bénéficie en outre de la plus grande infrastructure informatique dédiée aux sciences de la vie en Allemagne (10 petabytes¹⁴) et des nouvelles capacités de séquençage installées à Heidelberg en partenariat avec l'entreprise américaine Life Technologies (10 séquenceurs à très haut débit¹⁵).

b. Le National Center for Tumor Diseases.

Fondé par une coopération entre le BMBF, la Fondation allemande de lutte contre le cancer (Deutsche Krebshilfe), le DKFZ et l'université de Heidelberg et sa clinique universitaire (HUMS), le National Center for Tumor Diseases (NCT) est une structure qui se veut assurer un pont entre le DKFZ et le HUMS pour offrir une expertise unique sur la mise en place de collaborations étroites entre recherche fondamentale et recherche clinique.

Le NCT a été créé sur le modèle des Comprehensive Cancer Centers américains, dans lesquels chaque patient est pris en charge par une équipe de différents spécialistes qui décident ensemble de la meilleure thérapie à choisir pour chaque cas individuel. Le NCT offre plusieurs sortes de programmes pour mettre en place ce pont entre le DKFZ et l'HUMS : des structures de recherche (recherche clinique, diagnostic moléculaire, immunothérapie, radiooncologie intégrée, nouveaux médicaments, prévention du cancer...), des plateformes technologiques et services communs (centre de recherche clinique, biobanque, registre de cancers...) et des programmes de financement¹⁶.

L'expertise acquise au niveau du NCT est utilisée pour doter le pays d'un environnement optimal pour la recherche translationnelle sur le cancer en créant le Consortium national de recherche translationnelle sur le cancer (DKTK). Le consortium rentre dans la stratégie de restructuration de la recherche biomédicale en Allemagne lancée en 2009. Cette restructuration se fait autour de 6 pathologies majeures en créant des centres nationaux de recherche en santé¹⁷.

Le DKFZ coordonnera le consortium allemand qui comprend 8 sites sélectionnés : Berlin (1 partenaire), Dresde (4 partenaires), Essen/Düsseldorf (2 partenaires), Francfort-sur-le-Main/Mayence (5 partenaires), Fribourg-en-Brigau (2 partenaires), Heidelberg (4 partenaires), Munich (2 partenaires) et Tübingen (2 partenaires).

⁹ Une collaboration entre Nikon et l'Université de Heidelberg - <http://nic.uni-hd.de/txt/mission.html>

¹⁰ <http://tigacenter.bioquant.uni-heidelberg.de/>

¹¹ <http://www.bioquant.uni-heidelberg.de/technology-platforms/viroquant-cellnetworks-rnai-screening-facility/home.html>

¹² http://www.cellnetworks.uni-hd.de/84236/Deep_Sequencing_Core_Facility

¹³ http://www.bioquant.uni-heidelberg.de/about_us/organization/bioquant-it/it-services/large-scale-data-facility.html

¹⁴ Une capacité de stockage de plusieurs petabytes prévue pour l'Université d'Heidelberg - BE Allemagne 464 - 17/12/2009. <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/061/61605.htm>

¹⁵ La plus grande capacité allemande de séquençage génétique sera développée à Heidelberg - BE Allemagne 488 - 24/06/2010. <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/063/63732.htm>

¹⁶ Programme interdisciplinaire (2 M€ pour 2011-2013), recherche translationnelle (6,4M€ pour 2010-2014)...

¹⁷ Le principe des centres nationaux de recherche en santé repose sur la mise en réseau autour d'un institut Helmholtz coordinateur de 5 à 8 sites de recherche spécialistes du domaine. L'objectif de ces nouvelles structures en réseau est de favoriser les interactions entre les principaux acteurs et de faire émerger de nouveaux diagnostics, de nouvelles thérapies, de nouveaux médicaments. Ces structures auront également pour but d'assurer une plus grande visibilité internationale à la recherche allemande sur les pathologies retenues (maladies neuro-dégénératives, diabète, maladies cardio-vasculaires, cancer, maladies infectieuses, maladies pulmonaires). Il s'agit donc de 6 pathologies majeures dont les enjeux pour la société allemande sont importants.

Le DKTK bénéficiera pendant les 10 prochaines années d'un budget annuel de 40 millions d'euros. Ses principales missions concernent la mise en place et l'interaction d'unités de recherche translationnelle de pointe sur les différents sites en réseau dans toute l'Allemagne. Le DKTK doit aussi permettre d'homogénéiser l'offre de soins sur l'ensemble du territoire allemand, de manière à ce qu'un patient se voit proposer le même traitement quelque soit le centre où il est pris en charge

c. Le Centre de thérapie par faisceau ionique.

Projet comptant parmi les plus ambitieux de l'Etat allemand, le Centre de thérapie par faisceau ionique d'Heidelberg (HIT) a été inauguré le 2 novembre 2009. Lancé il y a 15 ans, le projet a bénéficié d'un budget total de 119 millions d'euros, à moitié pris en charge par l'Université de Heidelberg et à moitié par l'Etat fédéral.

Implanté au cœur du campus de la clinique universitaire d'Heidelberg, le HIT est le premier en Europe à regrouper sous un même toit les deux types de thérapie, thérapies par faisceaux d'ions lourds et par faisceaux de protons. Il traite environ 1.300 patients par an porteurs de tumeurs difficiles à traiter par les thérapies anticancéreuses classiques. Tous ces patients sont intégrés à des études scientifiques, les résultats de leur thérapie étant soigneusement analysés. L'objectif est d'observer pour quel type de tumeur et pour quelle localisation dans le corps les ions lourds seuls ou bien en combinaison avec des protons permettent réellement d'obtenir de meilleurs résultats par rapport aux thérapies classiques.

3 - Une initiative en formation en entrepreneuriat dans le domaine des sciences de la vie.

Avec l'aide du CEO de Roche, deux masters ont été créés à Heidelberg pour renforcer la composante « management » dans le domaine des sciences de la vie. L'objectif est d'offrir une formation en création des entreprises et un coaching pour apprendre aux chercheurs de se présenter vis-à-vis de l'industrie. L'objectif est d'arriver à former les 600 groupes de recherche de la région d'ici à la fin de 2013.

Pour cela, le cluster de BioRN entend renforcer son partenariat avec Cambridge (Royaume-Uni) qui a une excellente formation à l'entrepreneuriat (Center for Entrepreneurial Learning)/.