



# Les innovations de rupture

---

Profession: Bio-Entrepreneur 2009

François Iris

Founder and CSO

Bio-Modeling Systems

---

# Les innovations de rupture

---

Qu'est-ce qu'une « innovation »?

C'est l'apparition d'une approche nouvelle dans un domaine déterminé.

Le but étant de fournir des technologies/services/produits objectivement nouveaux ou améliorés.

Il y a 2 types d'innovations

- l'innovation incrémentale

Modeste, graduelle, continuelle amélioration de technologies ou de produits existants.

Ex: les souris d'ordinateur à bille sont devenues des souris optiques.

- l'innovation de rupture

Elle modifie profondément les mentalités/conditions d'utilisation et/ou s'accompagne d'un bouleversement technologique touchant de nombreux domaines différents.

Ex: apparition de l'imprimerie, passage du moteur à vapeur au moteur à explosion, etc...

---

# Les innovations de rupture

---

Trouver une solution SIMPLE et EFFICACE à un problème apparemment insoluble.

La recette:

- Abandonner tout ce qui ne cadre pas avec les faits connus (sélection négative).
- Ne pas confondre « complexe » et « compliqué » (les points de vue ne sont pas les mêmes!).
- Abandonner tout ce qui est techniquement très compliqué (pas « d'usine à gaz »).
- Se souvenir que « l'impossible » s'avère souvent n'être qu'une illusion.

Et surtout

- ***Oser considérer l'impensable!***

Les caractéristiques d'une innovation de rupture

➡ AVANT son développement, elle n'est évidente QUE pour l'inventeur.

➡ APRES son développement, elle est évidente pour TOUS.

D'où les aberrations liées au financement de son développement.

Les organismes financiers adorent financer les « innovations de ruptures »

**mais** à condition que les brevets aient déjà été déposés!!

(donc que l'innovation ait déjà été réalisée. Avec quels fonds? Ce n'est pas leur problème.)

---

# Les innovations de rupture

---

Un exemple en biotechnologies.

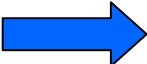
## *Le problème apparemment insoluble:*

Comment détecter et détruire en moins d'une heure un pathogène bactérien inconnu SANS utiliser ni antibiotiques ni vaccin tout en respectant l'environnement?

## *La 1ere fausse bonne idée:*

Utiliser les phages (prédateurs des bactéries) naturels.

*Voilà plus de 4 milliards d'années que les phages et les bactéries se livrent une guerre sans merci et co-évoluent de concert. Les bactéries sont passées maître dans l'art de très vite résister à toute attaque déclenchée par un phage donné.*

 Tout phage naturel, quel qu'il soit, ne sera efficace que pendant un temps très court (la bactérie cible va très vite développer une résistance).

La « solution » est contredite par les faits connus  **Abandon!**

---

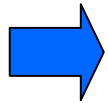
# Les innovations de rupture

---

## *La 2eme fausse bonne idée:*

Si une résistance apparaît, il suffit de renouveler l'attaque en utilisant un autre phage (comme pour les antibiotiques: quand un ne fonctionne plus, on en utilise un autre)

D'autant que ce ne sont pas les phages qui manquent dans la nature!



Plus les retours à une source naturelle sont fréquents, moins il y a de chances de trouver un nouveau phage efficace contre LE problème.

## La raison?

*Co-évolution continue*

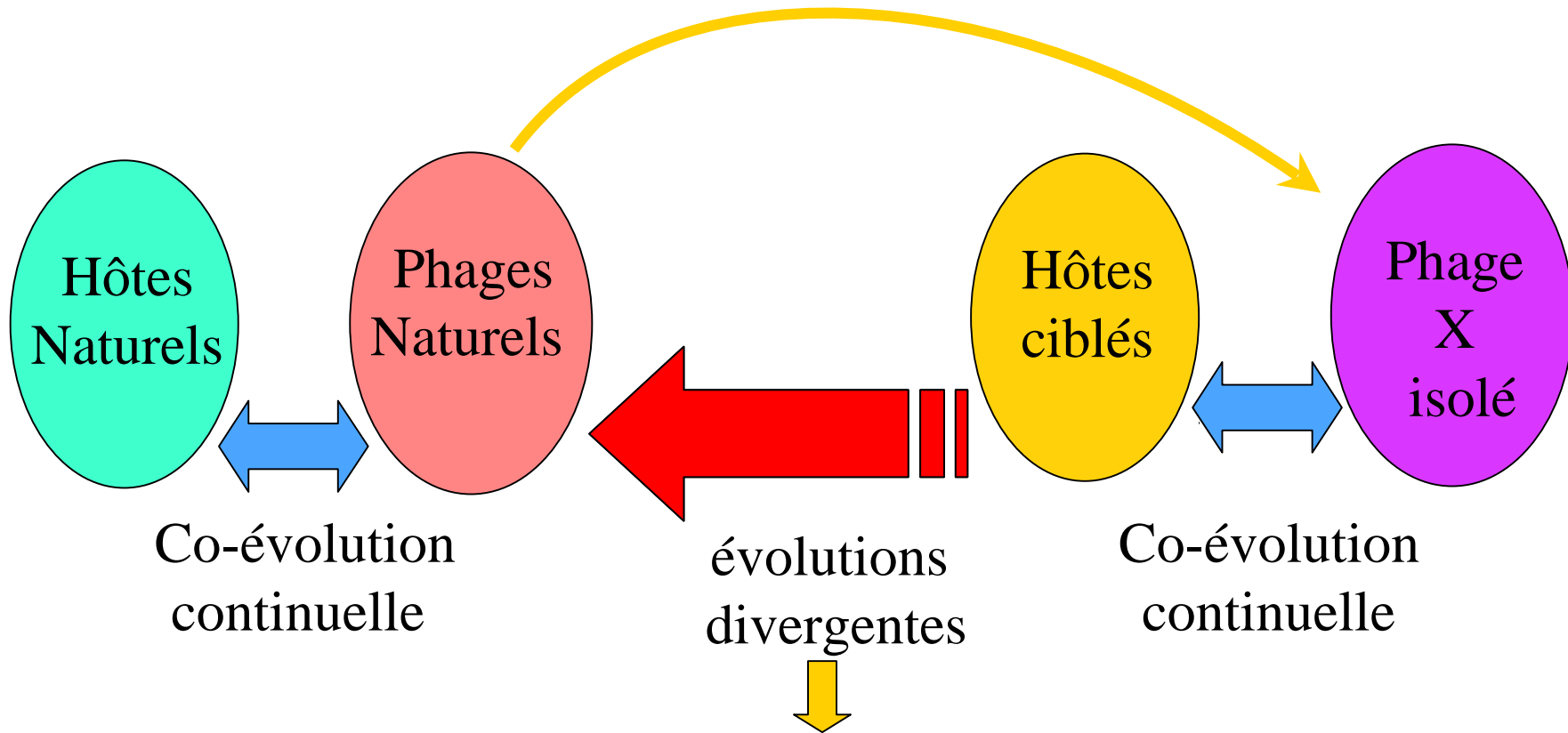
contre

*Pression prédatrice unidirectionnelle*

---

# Co-évolution continue & Pression prédatrice unidirectionnelle

---



Diminution constante des chances de  
trouver un nouveau phage efficace contre la cible.

La « solution » est contredite par les faits connus → **Abandon!**

---

# Les innovations de rupture

---

## *La 3eme fausse bonne idée:*

Dans ce cas, il suffit d'utiliser un cocktail de phages. Aucune bactérie n'a la moindre chance de mettre en place de multiples mécanismes de résistance différents, et ce simultanément!

*La pression prédatrice exacerbée entraîne la pire des situations.*

*Les bactéries vont modifier aléatoirement leur mécanismes de réplication dont les phages ont absolument besoin.*

*Certes, elles auront du mal à se multiplier. Mais les phages, eux, seront totalement incapables de se répliquer!*



Ce qui annule totalement tout l'intérêt que présentent les phages!

La « solution » est contredite par les faits connus  **Abandon!**

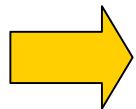
---

# Les innovations de rupture

---

## *La 4eme fausse bonne idée:*

Dans ce cas, on pourrait considérer utiliser un phage dont on a modifié l'ADN de façon à ce qu'il produise des protéines qui déstabilisent les mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques. Si on utilise les 2 en même temps (phage modifié + antibiotique), les bactéries ne pourront pas résister.



*Cette approche ne change rien au fait que le phage doit d'abord infecter la bactérie et que les bactéries sont passées maître dans l'art de très vite résister à ces attaques.*

Quelques bactéries dans la population ciblée vont être touchées alors que les autres deviennent de plus en plus résistantes.



L'infection semblera contrôlée (très peu de bactéries vivantes présentes) pour réapparaître quelques temps plus tard, mais sous une forme entièrement résistante!

La « solution » est contredite par les faits connus → **Abandon!**



---

# Les innovations de rupture

---

## *Le début de la bonne idée:*

Le problème est de faire en sorte que, quoi qu'elle puisse faire, la bactérie reste inféctable par le phage.

Et puisqu'il est impossible d'agir en amont sur la bactérie, c'est donc sur le mécanisme de ciblage (détection de l'hôte bactérien) du phage qu'il faut intervenir.

Or, comment le modifier s'il est impossible de savoir comment la bactérie cible va pouvoir ou ne pas pouvoir réagir?

## *Oser considérer l'impensable!*

Il faudrait donc modifier le mécanisme de ciblage de façon complètement aléatoire. Mais dans ce cas, ce n'est plus **une population** composée **d'un seul et même phage** qu'il faut produire mais une **banque de phages** dans laquelle **chaque phage** est **différent de tous les autres** pour au moins une des composantes de son système de ciblage.

En faisant cela, on échappe au problème de la co-évolution continue contre la pression prédatrice unidirectionnelle sans induire de réponses extrêmes. Dans la banque aléatoire, il y aura toujours des phages capable de détecter et infecter la cible, quoi qu'elle puisse faire, et sans induire de pression exacerbée.

---

# Les innovations de rupture

---

Mais pourquoi « impensable »?

Parce qu'il faudrait modifier aléatoirement certaines régions sur plusieurs gènes du phage.  
Combien de régions? Quelles régions? Combien de modifications par régions?

**Impossible à dire à priori.**

Donc, il faudrait pouvoir modifier N régions différentes à X endroits différents de Z façon différentes, le tout simultanément.


**Or, aujourd'hui, aucune technique ne permet de faire cela ne serait-ce que sur UNE région.**

**Mais « l'impossible » s'avère souvent n'être qu'une illusion!**

## La rupture.

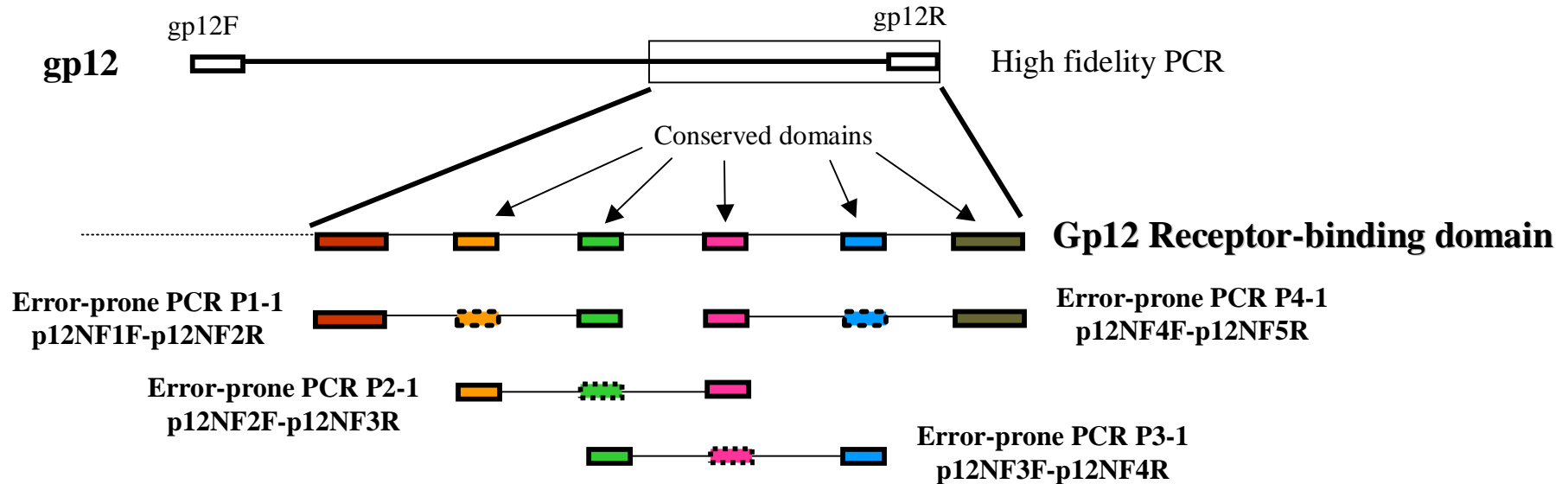
Il existerait un moyen très simple de faire cela:

En modifiant une des technologies de séquençage de l'ADN et en l'associant avec 1) une approche PCR modifiée et 2) une approche de mutagenèse dirigée elle aussi modifiée!






**Avec cela, on peut modifier N régions différentes à X endroits différents de Z façon différentes, le tout simultanément.  La technologie TAPE**

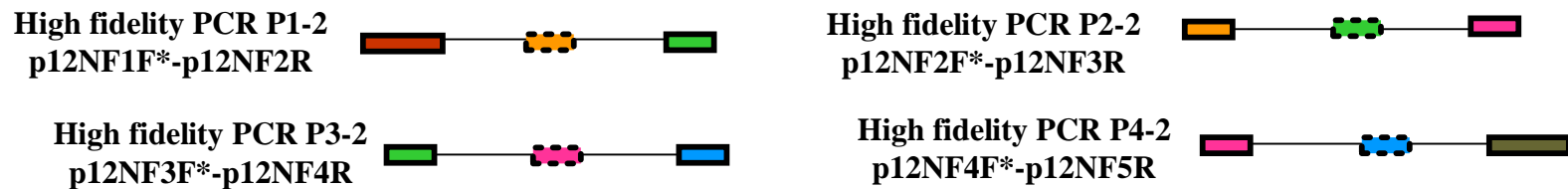
**Applicable à n'importe quelle protéine!**

## Step 1: gp12 High fidelity amplification and mutagenesis







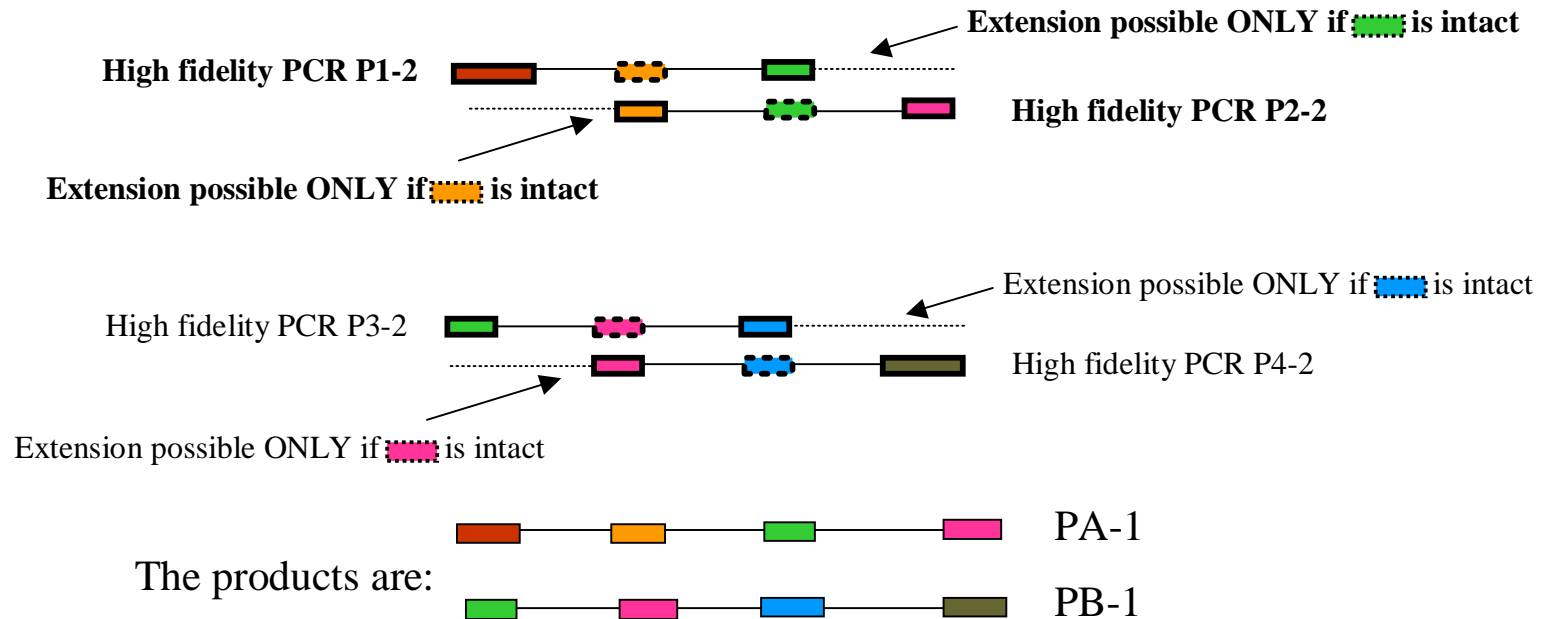
## Step 2A: Selective high fidelity amplification of desired fragments

This sub-step selectively amplifies the fragments where the external priming sites , , ,  and  have been preserved (mutation-free).



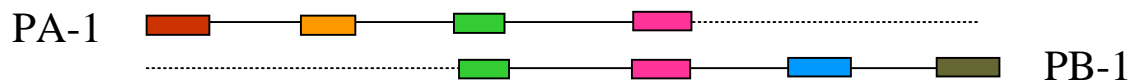
## Step 2B: Selective high fidelity reconstruction of desired fragments.

In this sub-step, fragments that terminate with a priming site corresponding to the internal conserved domain found in other fragments serve as primers for the selective amplification of the fragments where the internal conserved domains , ,  and  have been preserved (mutation-free).



## Step 3: Reconstruction of pg12 RBD via high fidelity PCR.

In this step, the PA-1 and PB-1 fragments serve as extension primers for each other and result in reconstituted Gp12 Receptor-Binding Domains in which all the « conserved » sequences have been preserved while the variable regions have been extensively mutated.



---

# Les innovations de rupture

---

## Comment les reconnaître?

**Elles débordent systématiquement le cadre pour lequel elles ont été initialement conçues** (alors que les innovations incrémentales restent attachées à leur cadre et ne permettent que des progrès à minima).

**Elles fournissent des solutions souvent très simples mais toujours très élégantes** (alors que les innovations incrémentales sont souvent de mini usines à gaz).

**Elles sont applicables pratiquement immédiatement** (alors que les innovations incrémentales demandent la modification des équipements existants).

## Comment s'en approcher?

Utiliser une logique inverse: lorsque l'on a défini ce qu'on ne veut absolument pas, ce que l'on souhaite peut devir possible. *A condition d'appliquer la sélection négative* (éliminer rigoureusement toute « solution » qui ne concorde pas avec les faits connus ).

***Tout ce qui peut être remis en cause par les faits EST faux.  
Ce qui ne peut pas être démontré faux n'est pas forcément juste,  
mais doit être pris au sérieux!***

# Pour en savoir plus

- n [www.bmsystems.net](http://www.bmsystems.net)
- n [www.pherecydes-pharma.com](http://www.pherecydes-pharma.com)

# Votre Société/Organisation

- n Bio-Modeling Systems
- n Predictive Integrative Biology
- n Manuel GEA: [manuel.gea@bmsystems.net](mailto:manuel.gea@bmsystems.net)