

## ÉDITO

Le crowdfunding  
gagne la santé

EyeBrain lève 1,3 million d'euros avec Anaxago le 3 février. C'est l'un des plus gros montants levés en crowdfunding par une start-up en France. Ce financement bénéficie également du concours du Fonds Régional de Co-Investissement d'Île-de-France et des actionnaires historiques de la société. Quelques jours plus tôt, le 27 janvier, Acticor Biotech réussissait une levée de fonds de 570 K€ dont 400 K€ grâce à Anaxago. « Il n'était pas difficile de convaincre le grand public de l'intérêt d'un candidat médicament contre l'AVC ischémique » concède, avec modestie, Gilles Avenard, le directeur de la société.

Première levée de fonds dans le secteur des Sciences de la Vie, également pour SmartAngels avec la biotech PrimaDiag. « La santé est un secteur réservé aux spécialistes, le crowdfunding a mis du temps à prendre pied dans ce secteur. Effet du PEA PME ou des introductions en Bourse réussies en 2014. En tous les cas, le mouvement s'accélère et le domaine du crowdfunding est en effervescence », constate Guillaume L'Hermite qui a réussi à collecter 212 K€ fin 2014 sur SmartAngels, passant de 78 à 103 actionnaires en l'espace de trois semaines. Après une période de vaches maigres, il ne cache pas son enthousiasme.

Pour les biotechs françaises, c'est une véritable poire pour la soif. Une alternative existe désormais face aux banques ou aux fonds pour les entreprises innovantes. Elles y gagnent en souplesse et en rapidité, si elles s'y préparent suffisamment tôt. Les plates-formes de crowdfunding sur le marché

Suite p.2

## SOMMAIRE

PORTRAIT SOCIÉTÉ PrimaDiag : objectif SNG	Page 3
BIOTECHNOLOGIES Toxines : inventaire en cours	Pages 4-5
TECHNOLOGIE L'incubateur AVRUL : une passerelle pour l'international	Page 6
NOUVELLES DES PÔLES	Page 7
BOURSE ET ILS BOUGENT LE LIEN, RENDEZ-VOUS, ÉTUDE	Page 5 Page 8

## TRIBUNE

Big data et biotechnologies :  
quel encadrement juridique pour  
cette convergence prometteuse ?

Le 6 janvier 2015, Genentech, filiale de Roche, a annoncé un partenariat avec 23andme, start-up créée en 2006 par Anne Wojcicki, épouse du créateur de Google. 23andme fournit en ligne une analyse du code génétique à partir d'un kit de recueil d'un échantillon biologique. Le but de l'accord est d'exploiter les données recueillies par 23andme pour accélérer la recherche de nouveaux traitements de pathologies telles que la maladie d'Alzheimer.

Google a, de son côté, créé la division Google X Life Sciences et le projet « Baseline Study », visant à déterminer ce qu'un individu « sain » signifie sur le plan moléculaire et cellulaire, par l'exploitation des big datas. Michael Crichton avait en 2008 introduit le sujet dans son roman Next où John Burnet, atteint d'un cancer, apprend que son médecin traitant a vendu ses cellules à un laboratoire de recherches en génétique qui les a brevetées.

## CONCILIER PROTECTION ET PARTAGE DES DONNÉES

Le législateur français est très attentif à encadrer l'utilisation des données personnelles afin de garantir au citoyen la sécurité et la confidentialité de ses données de santé (loi Informatique et libertés). Le code de la santé publique tente de concilier cette garantie avec l'intérêt du partage des données de santé et les données médico-sociales, même si elles relèvent de la vie privée de la personne.

Une question se pose : quel équilibre entre la protection des données personnelles, à laquelle beaucoup de Français sont viscéralement attachés, et la participation active à ces nouveaux enjeux de recherche, d'industrie et d'accès à la médecine personnalisée, dans un contexte sans frontière du monde numérique ?

Qu'est ce qui est brevetable dans ce domaine ? Comme dans tous les domaines technologiques, est brevetable une « solution technique à un problème technique ». On compte plus de 10 000 brevets dans la classe G06F-19 en relation avec des applications médicales. Bien sûr, il ne s'agit pas de données élémentaires, mais des plates-formes informatiques.

Les acteurs français négligent souvent les brevets, par méconnaissance des règles juridiques et des enjeux. Ne laissons pas passer cette vague technologique !

■ PIERRE BREEZE  
PRÉSIDENT DE FIDAL INNOVATION  
EXPERT PRÈS LA COUR D'APPEL DE PARIS  
(BREVETS)



**L'inventeur du nanopatch, Mark Kendall**, a été invité d'honneur au Forum de Davos. Le nanopatch, conçu par Vaxxas, est un mode de vaccination indolore. Composé de 20 000 nano-aiguilles enrobées d'antigènes, ce centimètre carré de silicone ou de bicarbonate combine plusieurs atouts : peu coûteux, moins gourmand en dose d'antigène, stable à température ambiante et facile à acheminer. Les premiers tests seront réalisés en Australie en 2015, un essai clinique est prévu en 2016 à Cuba et une date de lancement est estimée en 2020.

**Gecko Biomedical** recevra 1,3 M€ de Bpifrance pour le développement de ses adhésifs bio-mimétiques. La société de dispositifs médicaux conçoit des systèmes biodégradables destinés à refermer les plaies chirurgicales internes. Ces fonds serviront à l'industrialisation de la plate-forme de films liquides et à la réalisation des études de développement réglementaires non-cliniques.

**Ikervis**, traitement contre la sécheresse oculaire, a reçu une autorisation de mise sur le marché de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Développé par Santen, Ikervis est indiqué pour le « traitement de la kératite sévère chez les adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux ». La substance active d'Ikervis est la ciclosporine, un agent immunosuppresseur.

**Sensorion**, spécialiste des maladies de l'oreille interne, réalise un tour de table auprès d'Innobio et d'Inserm Transfert Initiative, d'un montant pouvant aller jusqu'à 4 M€. Ce financement permet d'initier la phase I d'essai clinique chez l'homme de son premier candidat médicament pour le traitement des crises de vertiges sévères ou d'acouphènes.

## ACTUALITÉS

### Rachat de Trophos par le groupe pharmaceutique Roche

Le groupe Roche a acquis 100% des actions de Trophos, société de biotechnologie marseillaise, pour une somme globale de 470 M€ dont 120 M€ payés à la date de réalisation et 350 M€ en fonction de milestones liés à la mise sur le marché de l'Olesoxime utilisé dans le traitement de l'amyotrophie spinale (AS). Trophos SA, créée en 1999, dispose d'une plate-forme technologique innovante basée sur des composés chimiques brevetés dérivés des oximes de cholestérol qui génère des candidats médicaments en neurologie et cardiologie. La société est soutenue par un consortium de fonds d'investissement gérés par ACG Management, OTC Agregator, Amundi Private Equity, Turenne Capital, Sofipaca, Vesale Partners, ainsi que l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Les actionnaires de Trophos étaient conseillés par l'équipe de Dechert LLP, cabinet d'avocats dans le secteur des Sciences de la Vie, alors que Roche l'était par Norton Rose Fullbright. En 2013, le CA du groupe suisse s'est élevé à 46,8 milliards de francs suisses (8,7 milliards de francs suisses consacrés à la R&D). Selon Alain Decombe de Dechert, « cette acquisition confirme la place prépondérante de la France en matière d'innovation dans le domaine pharmaceutique ». TB

### Essilor et l'Institut de la Vision lancent la chaire Silversight sur le vieillissement visuel

L'équipe, composée de 16 scientifiques, travaille sur le thème « Vieillesse visuelle saine, action et autonomie ». Son objectif est de comprendre les aspects perceptifs et cognitifs liés au vieillissement visuel chez l'homme, d'évaluer les mécanismes de dégénérescence du système visuel et de définir des méthodes, des instruments de dépistage et de mesure. Cette chaire, lancée par Essilor et l'Institut de la Vision (UPMC/Inserm/CNRS) sera soutenue par l'Agence nationale de la recherche (ANR) et dirigée par le Dr Angelo Arleo, chercheur en neurosciences à l'Institut de la Vision et directeur de recherche au CNRS. Le nombre de personnes de plus de 65 ans est estimé par l'OMS à 2 milliards en 2050, et les conséquences d'une mauvaise vision sont évaluées, en termes de productivité au plan mondial, à 275 milliards de dollars par an, selon Vision Impact Institute. MM

### É D I T O (suite de la page 1)

#### LE CROWDFUNDING GAGNE LA SANTÉ

des actions avec le statut de Conseiller en Investissement Participatif (CIP), agréées par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), se comptent encore sur les doigts de la main : Wiseed à Toulouse, Lumo à la Rochelle, Anaxago, SmartAngels, Sowefund et Raizers SAS à Paris.

Le mode de fonctionnement et les rémunérations diffèrent. Wiseed, avec 35 300 membres, semble en avance et va jusqu'à s'inscrire dans la levée de fonds pour l'aéroport de Toulouse, avec un succès mitigé toutefois. Des levées en cours se multiplient sur Wiseed : Watchfrog, Ecrin Therapeutics. Pourtant, les obstacles subsistent : Prestodiag et AbGenomica ont vu leur collecte annulée sur cette plate-forme.

À Paris, SmartAngels, créée en 2012, après s'être lancée sur le marché des actions, vise à présent celui de l'émission obligatoire dans les mois qui viennent. En 2014, cette plate-forme de crowdfunding a financé une dizaine de sociétés pour un montant de 300 K€ en moyenne. « Jusqu'à présent, nous avons levé environ

8 millions d'euros pour une quinzaine de sociétés et, en 2015, nous devrions lever quelques dizaines de millions », anticipe le jeune président et fondateur de SmartAngels, Benoît Bazzocchi, qui vient de chez Natixis Private Equity. Une croissance en hausse pour cette entreprise qui compte déjà 12 personnes et dont l'équipe continue à s'agrandir.

Pour lever de l'argent par le crowdfunding et même si l'effet levier apporté par la « foule » est loin d'être négligeable (deux tiers de la levée de fonds), le porteur de projet doit néanmoins être en capacité de mobiliser, dès le démarrage de l'opération, le premier cercle des actionnaires réguliers (20%) avant de susciter, de proche en proche, l'intérêt du grand public. Le premier tiers emporte l'adhésion des deux tiers restants dans une grande mixité des investisseurs. La règle du succès, c'est aussi et surtout la capacité à générer le buzz.

■ THÉRÈSE BOUVERET RÉDACTRICE EN CHEF DE BIOTECH INFO 3.0

# PrimaDiag : objectif SNG

En quelques semaines, PrimaDiag a levé 212 000 euros sur la plate-forme de crowdfunding SmartAngels.fr. Une solution qui lui permet de partir confiant à l'assaut du marché et de poursuivre la R&D. « Pour la première fois depuis 2012, nous n'envisageons plus d'être obligé de brider notre développement du fait de moyens limités », annonce Guillaume L'Hermite, le fondateur de PrimaDiag. « Je perds moins de temps pour lever des fonds et je reste disponible pour mes clients. Le chiffre d'affaires s'en ressent et je sais que je peux compter sur un groupe d'actionnaires stable et motivé pour continuer notre croissance », résume le chef d'entreprise qui retrouve espoir dans un développement plus serein. Créée il y a huit ans, PrimaDiag a conçu d'abord un robot de pipetage relativement généraliste pour décharger les techniciens de certaines tâches ingrates dans le laboratoire. « Nous avons reçu au départ des aides régionales ARITT et OSEO et fait appel à des business angels : Investessor, Sibessor et XMP BA (365 K€). Au fil du temps les performances de l'appareil ont pu être améliorées, permettant, par exemple, en biologie moléculaire d'obtenir des résultats deux fois plus précis qu'à la main. » Mais la concurrence internationale s'est faite de plus en plus rude. Au dernier pointage, on comptait plus d'une trentaine de fabricants de robots dans le monde pour les Sciences de la Vie.

## DES PARTENARIATS SALVATEURS

Le salut viendra des partenariats que la société saura établir à partir de 2013, avec, par exemple, un grand centre de recherche du plateau de Saclay (qui a permis de vendre un appareil au Synchrotron de Shanghai), mais surtout avec l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (ICM) basé à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière et la société IntegraGen basée à Genopole avec lesquels PrimaDiag développera une nouvelle ligne Milieu / Haut de Gamme. « Fort de l'avance qualitative prise grâce à nos pipettes dans la préparation des plaques pour la qPCR (PCR setup en anglais), nous avons élargi les fonctionnalités de l'appareil vers les étapes aval de la PCR (Post-PCR en anglais) », indique Grégory Meunier, le directeur général de PrimaDiag. « Ces travaux nous ont permis de mettre au point un module innovant, qui a été breveté depuis et qui a ouvert le champ

à d'autres protocoles bien plus complexes ». En effet, en 2014, la société entre en partenariat avec IntegraGen pour adapter ses matériels à la préparation des librairies pour le Séquençage de Nouvelle Génération (SNG), tout en continuant sa collaboration avec l'ICM sur des protocoles similaires. Le robot travaille plus de huit heures d'affilée et gère jusqu'à 40 ou 50 étapes complexes, sans obliger l'utilisateur à devenir un spécialiste en robotique. « Le temps de formation et de prise en main est réduit à une demi-journée », souligne Mme Anh Thu VU, la responsable applicative de PrimaDiag.

## INTEGRAGEN JOUE LE RÔLE DE PRESCRIPTEUR

« Nous prévoyons de multiplier par quatre nos ventes à l'international face à notre principal concurrent qui tient 80% du marché Europe/Asie et 40% du marché US », anticipe-t-il. Grâce à sa levée de fonds réussie, PrimaDiag vise le déploiement commercial. Après avoir multiplié par trois son chiffre d'affaire sur 2014, la société espère réitérer l'exploit cette année. L'embauche de 4 personnes a permis de renforcer l'équipe commerciale et informatique. Grâce à l'efficacité du crowdfunding, le carnet de commandes est resté plein et représente déjà le double de celui de 2014. « Avec un marché potentiel de 3 500 appareils dans le monde, notre société devrait pouvoir maintenir une forte croissance sur plusieurs années », déclare Guillaume L'Hermite. « Quand nous en aurons les moyens, nous souhaiterions obtenir le marquage CE-IVD de l'appareil qui permettrait aux Hôpitaux de l'utiliser pour des applications diagnostiques ». L'une des retombées directes du SNG est la démocratisation de la médecine personnalisée. Le marché est donc loin de se tarir.

■ THÉRÈSE BOUVERET

### FICHE D'IDENTITÉ

**SOCIÉTÉ :** PrimaDiag  
**LIEU :** Paris-Biotech (Romainville – 93)  
**OBJET :** Automates pour laboratoires. Préparation de librairies pour le NGS.  
**EFFECTIF :** 7 personnes  
**CAPITAL :** 212 K€ levés avec SmartAngels.fr  
**CONTACT :** Guillaume L'Hermite – glhermite@primadiag.com  
**SITE :** www.primadiag.com

**Les bisphénols S et F (BPS et BPF)**, utilisés comme substituts du bisphénol A (BPA), ont un effet négatif sur la fertilité masculine. Ces bisphénols sont notamment utilisés sur les tickets de caisse thermiques. L'étude de l'Inserm et de l'Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire du CEA démontre un effet délétère de ces bisphénols alternatifs sur une fonction physiologique chez l'homme, avec une production de testostérone réduite. Les équipes scientifiques soulignent le manque de réglementation les concernant.

[http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(14\)02351-6/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)02351-6/abstract)

**La Coordination rurale** s'oppose au vote au Parlement européen en faveur de la possibilité de cultiver des OGM en Europe. Le syndicat agricole explique sa position par « les distorsions de concurrence, les contaminations et les litiges entre pays que cette décision va entraîner ». Pour rester compétitif, « les États sans OGM devront probablement faire des concessions sur leur politique de la filière ».

**Deinove**, qui a amélioré la production en laboratoire d'isoprénoides, percevra un million d'euros début février 2015 en avance remboursable. Attribué par l'ADEME dans le cadre du programme des Investissements d'Avenir, le financement récompense le succès de la première étape-clé du programme de chimie verte Deinochem, qui explore les potentialités des bactéries Deinocoques.

**Theradiag** annonce un chiffre d'affaires consolidé en hausse de 6% en 2014, pour la première fois depuis 2012. La société, spécialisée dans le diagnostic in vitro et le théranostic (alliance du traitement et du diagnostic), doit en partie ce retour à la croissance globale à l'accélération des ventes de Lisa-Tracker. Le chiffre d'affaires théranostic a été multiplié par 3,6 pour atteindre 1,4 M€.

# Toxines : inventaire en cours

Les 22<sup>èmes</sup> rencontres en toxinologies "Toxines : nouvelles cibles et nouvelles fonctions" ont eu lieu à l'Institut Pasteur les 10 et 11 décembre 2014. Ces journées ont été organisées par la Société Française pour l'Etude des Toxines (SFET) présidée par Denis Servent du CEA-Saclay, et ont rassemblé des chercheurs de toutes nationalités : brésilienne, indienne, marocaine, russe etc...

L'étude des venins et des toxines est un domaine de recherche actif, et ce depuis près de cinquante ans. Des toxines extraites de différents venins (serpents, cônes...) font l'objet d'études de plus en plus nombreuses, et plusieurs d'entre elles sont d'ores et déjà des médicaments à usage chez l'Homme (1). Certaines d'entre elles peuvent inhiber l'expression de la douleur ou provoquer un effet analgésique proche du sommeil profond. Elles agissent alors au niveau des canaux ioniques des axones, là où les signatures chimiques des neurotransmetteurs se transforment en signaux électriques.

Pionnière, la société Latoxan s'est lancée dans l'élevage de scorpions et serpents à Valence dès les années 1970. « Au départ, cette société a étudié les venins pour mettre en évidence les canaux ioniques. Puis peu à peu, ces protéines ont été utilisées dans le domaine de la santé » explique le Dr Kamel Mabrouk qui travaille depuis les années 1997 à l'Institut chimie radicalaire à Marseille, spécialisé dans l'étude des toxines de scorpions et de serpents. « Latoxan est réputée auprès des chercheurs en France et dans le monde entier pour la qualité et la production constante de ses venins » ajoute-t-il. Le Dr Harold de Pomyers qui a repris la société il y a 8 ans a désormais une filiale près de Marne-la-Vallée. La "maison-mère" participe aux recherches avec différents laboratoires de l'Université d'Aix-Marseille « Nous produisons les venins, mais nous souhaitons développer des produits thérapeutiques qui en sont issus » déclare le chercheur qui signe les articles scientifiques au même titre que les différents labos partenaires.

« C'est un secteur porteur mais dans lequel il y a encore peu de financements européens. Il faut des structures qui soutiennent » considère le Pr José Luis, du centre de recherche en oncologie biologique et oncopharmacologique (CRO2)-Inserm UMR 911 à la faculté de pharmacie de Marseille. Ses recherches de base sont axées sur le rôle des intégrines dans la progression tumorale. D'où son intérêt pour les toxines de venin en raison de leurs effets anti-intégrines, conduisant au blocage de l'angiogénèse ou de la migration des cellules tumorales. À la demande d'une société de Gardanne, le Pr José Luis a également participé à l'étude sur les effets d'une molécule extraite de venins qui bloque la formation de la mélanine, le but étant de l'incorporer dans des crèmes.

« Les applications [des molécules extraites de venin] sont très variées : cosmétique, conservation alimentaire » énumère le Dr Kamel Mabrouk qui mène des recherches sur les propriétés antibactériennes des toxines, en partenariat avec d'autres équipes comme celle de l'Université d'Angers (Dr Christian Legros).

Grazina Faure à l'Institut Pasteur de Paris étudie les nouvelles cibles et fonctions de crotoxines issues de crotales sud-américains. Kellian L'Herondelle et Raphaëlle le Garrec du Laboratoire de neurosciences de Brest à l'U.B.O. se sont penchés sur des ciguatoxines, des composés chimiques à activité neurotoxique synthétisés par des micro-algues absorbées par des poissons tropicaux. Michel Degueldre, du Laboratoire de spectrométrie de masse à l'Université de Liège en

Belgique et une équipe du projet VENOMICS ont mis en évidence de nombreuses conotoxines, à partir des venins extraits de 4 espèces de cônes (des gastéropodes marins). Ces peptides appartiennent à des familles pharmaceutiques connues, mais on note également de nombreuses molécules totalement inconnues à la fois pour ce qui est de leur structure et activité biologique.

## VENOMICS : UN INVENTAIRE MOLÉCULAIRE DES VENINS

« Le projet européen VENOMICS en est à sa troisième année. Son objet principal est d'inventorier l'immense diversité des molécules de nature peptidique présentes dans les venins, et ce dans le but d'identifier des nouveaux candidats-médicaments » explique le Dr Frédéric Ducancel, du CEA à Fontenay-aux-Roses. « Les venins sont des mélanges complexes de molécules abondantes (les plus faciles à étudier !), et d'autres moins accessibles donc peu ou pas étudiées, car présentes en très petites quantités. Avoir accès à ces molécules rares permettrait d'élargir le champ d'investigation dans notre quête de nouveaux peptides d'intérêt en biologie clinique » poursuit le Dr F. Ducancel.

L'objectif est sans précédent, puisqu'il vise à découvrir 50 000 nouveaux peptides bioactifs à partir de l'étude des venins de 200 espèces animales. Pour ce faire les chercheurs conjuguent différents approches et moyens technologiques dont la protéomique, la transcriptomique et la bioinformatique.

« Nous couplons et croisons les données issues des transcriptomes et celles des protéomes obtenus pour une même espèce, pour renforcer et conforter l'identification de nouveaux peptides d'intérêt. La protéomique explore les venins, et permet d'obtenir des informations sur la séquence, ainsi que certaines des modifications chimiques qui caractérisent les peptides des venins : oxydation des prolines, amidation... La transcriptomique donne elle des informations plus globales sur ce que les cellules qui constituent les glandes à venin sont susceptibles de synthétiser » distingue Marion Verdenaud (CEA de Saclay), dont le domaine d'expertise est à la fois de préparer le matériel biologique (extractions des ARN messagers) et de procéder à l'annotation, par des moyens bio-informatiques, des banques de séquences : les transcriptomes. Le séquençage à haut débit est réalisé avec un robot Illumina par l'entreprise Sistemas-Génomicos, (Valence, Espagne).

« Notre objectif initial est atteint et même dépassé puisque nous avons généré 218 transcriptomes différents concernant des scorpions, araignées, bourdons, abeilles, fourmis, scolopendres, serpents, cônes, poissons, anémones... dont une grande partie nous ont été fournies auprès de la société Alphabiotoxine (Belgique) » indique-t-elle.

La production des peptides par synthèse chimique est réalisée au CEA de Saclay par les Drs N. Gilles, G. Huppert et G. Mourrier. La production recombinante est elle assurée conjointement par le laboratoire AFMB (Dr R. Vincentelli, Marseille) et par l'entreprise NZYTech (Lisbonne, Portugal).

Les peptides qualifiés après synthèse ou production, sont ensuite testés sur différentes cibles impliquées dans différentes pathologies humaines : des récepteurs transmembranaires (Dr D. Servent, CEA de Saclay) ou dans le domaine du diabète (Compagnie Zealand Pharma, Copenhague, Danemark).

## SMARTOX BIOTECHNOLOGY EXPLORE LES VENINS

Les venins représentent une source naturelle de peptides très bioactifs dont près de 40 millions sont encore inexploités et recèlent une base inestimable de composants thérapeutiques. Spin-off de l'Institut des neurosciences de Grenoble, Smartox Biotechnology a été fondée par Michel de Waard, un chercheur qui travaille depuis longtemps à l'utilisation de venins sur le système nerveux, au sein de son laboratoire de recherche sur les canaux calciques, les fonctions et les pathologies. Ayant développé une expertise sur les venins, il s'est associé à deux ingénieurs en biotechnologies pour créer la société Smartox Biotechnology, présidée par Rémy Béraud. Lauréate du concours Emergence en 2010, la société innovante alors incubée à l'Université Joseph Fourier a reçu des aides de la BPI et de la région Rhône-Alpes et a participé à un projet ANR. Elle a recruté des chercheurs doctorants et s'est spécialisée dans l'apport de matériels biologiques et de découverte de médicaments à partir de venins. « *Nous nous procurons des venins naturels auprès de fournisseurs, les préparons, les conditionnons pour qu'ils soient ciblés sur les récepteurs. Nous identifions les molécules intéressantes, nous allons séquencer les peptides, les reproduire et les analyser* » explique Aurélien Claeysen, le responsable marketing. « *Quand on nous donne les peptides que nous ne connaissons pas, nous en étudions la composition chimique, la structure, pour pouvoir les synthétiser, les reproduire en plus grandes quantités. Car les extraits de venins représentent parfois quelques nanogrammes seulement* » poursuit-il. La société offre des services qui couvrent la synthèse de peptides simples et complexes (de 4 à 60 acides aminés). Les molécules sont commercialisées dans 25 pays, à des laboratoires pharmaceutiques qui les testent, dans le domaine de la cardiologie, de l'immunologie, de la neurologie et de l'oncologie. TB

Une douzaine sont au stade préclinique et clinique. Sanofi dans son centre d'Ivry-sur-Seine diversifie sa R&D : en dehors des anticorps monoclonaux, le groupe s'intéresse aussi aux peptides issus de venins (riches en ponts di-sulfure) dirigés contre d'autres cibles thérapeutiques. Il s'est associé à la start-up Smartox (voir encadré).

« *Nous avons trois molécules prêtes, au stade clinique en phase II et III et des accords avec des laboratoires pharmaceutiques : un russe et deux internationaux* » déclare Eugène Grishine qui dirige le laboratoire des neurorécepteurs et des neurorégulateurs à l'Institut de Chimie Bioorganique Shemiakine-Ovchinnikov à Moscou. Son équipe a réussi à isoler deux polypeptides extraits du venin d'une araignée d'Asie Centrale qui, à des concentrations nanomoléculaires, provoquent la désensibilisation du récepteur purinergique P2X3 : le Purotoxine-1 (PT-1) qui contient 35 résidus d'acides aminés et le PT-2, qui en contient 64. Le PT1 démontre des propriétés antinociceptives dans des modèles animaux sur des douleurs inflammatoires. Le marché est très prometteur.

■ THÉRÈSE BOUVERET

(1) Prial, Capoten, Byetta, Aggrastat, Integrilin.

## BOURSE

### ↑ CARMAT

L'action a fortement progressé en début de semaine atteignant 78,99€ mardi 29 janvier à la clôture (en croissance de 19% par rapport au cours de clôture du 16 janvier 2015). C'est l'annonce du retour à son domicile du second patient qui s'est vu implanter un cœur artificiel bioprothétique autorégulé développé par la société Carmat qui a fait bondir le titre. Le patient équipé du système portable Carmat implanté au CHU de Rennes se porte bien.

### ↑ BONE THERAPEUTICS

Leader en thérapie cellulaire osseuse, Bone Therapeutics a réussi son introduction en Bourse sur Euronext à Paris et à Bruxelles. L'offre publique a démarré dès le 22 janvier. Le 4 février, l'entreprise a levé 32,2 M€, dont 10 millions en provenance d'actionnaires existants. Le prix définitif a été fixé à 16€ par action, soit une capitalisation de 104,8 M€ pour la société. Bone Therapeutics détient un portefeuille produits avancé, avec deux études cliniques actuellement en phase III et trois études cliniques de phase II. La société développe une technologie de rupture qui permettrait d'administrer des cellules osseuses biologiquement actives capables de recréer un environnement favorable à la régénérescence osseuse et de reconstruire les tissus osseux.

## ILS BOUGENT

**RAQUEL LIZARRAGA** est nommée directrice des relations investisseurs au sein de Carbios, société spécialisée en chimie verte orientée vers la valorisation des déchets plastiques et la production de bio-polymères. Après une formation en MBA Finance de l'École de management de Yale et des études de littérature à l'Université de Columbia, Raquel Lizarraga a été directrice des relations investisseurs chez PepsiCo, puis chez Altamir, un fonds de capital-investissement. Carbios vise à développer sa présence et sa visibilité auprès des investisseurs, de la communauté scientifique et du grand public.

### Bioconfinement des micro-organismes génétiquement modifiés

Selon Le Monde Sciences, « deux études américaines, publiées jeudi 22 janvier dans la revue *Nature*, proposent des pistes pour leur interdire de survivre hors des laboratoires. L'idée des équipes de George Church (Harvard) et Farren Isaacs (Yale) a été d'introduire dans le génome de la bactérie *E. coli* des fragments d'ADN qui la rendent dépendante pour sa reproduction d'acides aminés qui ne sont pas disponibles dans la nature. »

Revue *Nature*

### Deux vaccins expérimentaux

– l'un contre le virus Ebola, et le second contre la fièvre Marburg – viennent de confirmer leur efficacité, selon une étude de l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID), aux États-Unis. L'essai s'est déroulé à Kampala, en Ouganda, et ces vaccins ont été administrés deux mois de suite à un groupe de 108 volontaires sains, sélectionnés au hasard pour recevoir soit le vaccin contre Ebola, soit celui contre la fièvre Marburg, soit les deux, tandis que les autres sujets recevaient un placebo. Créés par les chercheurs du NIAID, les vaccins sont constitués de structures protéiques fixées à la surface du virus, ce qui a permis de générer une réponse immunitaire dans le corps, sans pour autant permettre la réplication du virus. Des réponses immunitaires ont été observées quatre semaines après la troisième injection chez 57% des sujets ayant reçu un vaccin contre la souche Zaïre du virus Ebola et parmi presque la moitié des participants ayant reçu des vaccins contre les virus à Ebola et Marburg. L'étude précise toutefois que les anticorps produits par ces vaccins n'étaient plus détectables dans le sang 11 mois après la vaccination. Ces vaccins ont été bien tolérés. GSK annonce l'arrivée au Liberia de 300 doses de son candidat-vaccin développé avec le NIAID. Un essai clinique de phase III démarrera dans les prochaines semaines avant une autorisation de mise sur le marché. Le vaccin sera testé sur 30 000 personnes.

Via RTFlash / The Lancet 25 janvier

# L'incubateur AVRUL : une passerelle pour l'international



Signature de l'accord de Soft-Landing avec l'Illinois Institute of Technology, octobre 2014, Madrid. De g. à d. : M. Gaston Chassain, VP de Limoges Métropole, Matthieu Valetas, et David Baker, VP du tech park de Chicago.  
Crédit photo: G. Chalard – Communauté d'agglomération Limoges Métropole

« Nous sommes dans le top 10 des incubateurs universitaires européens, seul Français, dans le classement UBI Index qui est un peu le prix Nobel des incubateurs (300 participants dans le monde). Nous arrivons avant ceux d'Oxford et Cambridge dans cette catégorie », annonce avec fierté Matthieu Valetas qui dirige le département incubateur de l'AVRUL (Agence de Valorisation de la Recherche Universitaire en Limousin) depuis septembre 2013. « Cela corrobore les résultats du concours BPI France. En juillet dernier nous avons eu deux entreprises lauréates du prix création-développement, les meilleurs résultats en France avec Montpellier si l'on mesure le nombre de lauréats par habitant. Des start-up parisiennes viennent passer le concours émergence et création chez nous », poursuit-il.

### UBI INDEX : 60 CRITÈRES OBJECTIFS

Comment s'explique le succès de l'incubateur du Limousin ? « UBI Index est un organisme indépendant, ce sont 20 chercheurs du monde entier qui reconnaissent notre expertise » s'exclame-t-il. Créé en 2000 au sein d'Ester Technopole à Limoges, l'incubateur AVRUL a un budget de 350 K€ par an et avec moins de 5 personnes. Les deux tiers des 52 entreprises accompagnées à la création sont viables et ont généré 165 emplois dans cette région de 730 000 habitants. Le bilan est fait sur 60 critères objectifs : la taille de l'incubateur et l'écosystème, bien sûr, mais aussi le renforcement de l'économie locale, la formation des porteurs de projet et les performances des entreprises créées. Les points forts : « L'appui sur une université généraliste excellente dans certains secteurs. Par exemple, dans le domaine médical, nous avons l'une des meilleures équipes de France en greffe du rein et une des meilleures équipes du monde en chirurgie gastrique pédiatrique », souligne Matthieu Valetas.

Parmi les entreprises accompagnées dans le domaine des biotechnologies : une entre-

prise qui commercialise l'oncogramme (Oncomedics), une autre spécialisée dans la lutte contre la parodontite (Prodontis), ou encore B Cell Design, qui produit des immunoglobines monoclonales humanisées. « Les entreprises n'entrent pas dans l'incubateur pour adresser un marché national mais international, qui représente 30 à 90% de leurs ventes », ajoute Matthieu Valetas.

### LE PROGRAMME RYME

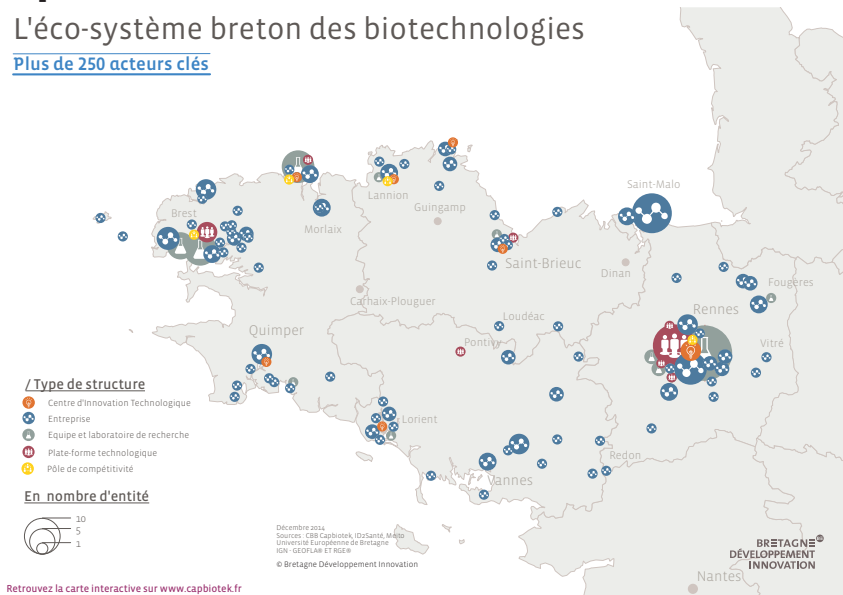
L'incubateur AVRUL a participé à un projet européen RYME durant trois ans (jusqu'en octobre 2014) pour établir des liens avec d'autres incubateurs en Espagne, au Portugal, au Brésil et aux États-Unis dans un objectif d'accès au marché. « Je me suis rendue à Chicago pour visiter l'incubateur IIT (Illinois Institute of Technology), après avoir rencontré le directeur, David Baker, lors d'une réunion du programme RYME à Madrid. C'est ce qui a déclenché ma démarche », indique Armelle Cuvillier responsable scientifique chez B Cell Design. « Nous étudions les opportunités pour nous implanter sur le territoire américain qui représente le deuxième marché cible pour nos services, le premier étant l'Europe. Pour l'instant, je ne sais pas encore si ce sera dans l'incubateur à Chicago qui nous offre des locaux, un encadrement administratif très appréciable et un vrai réseau de contacts commerciaux pour lancer notre activité sur place. Cela nous permettrait d'être confronté au marché américain, de mieux structurer notre offre, de savoir comment nous positionner. Matthieu Valetas nous soutient dans le cadre de l'action Soft-Landing pour aider les entreprises françaises à s'implanter aux US, il nous a également mis en contact avec l'ambassade de France qui propose un programme NETVA sur le territoire américain (de préférence sur deux pôles, Boston ou à San Francisco) de formation et d'encadrement pour la prospection et le positionnement sur le marché américain. Nous étudions aujourd'hui plusieurs opportunités car Boston est également renommée comme centre d'activité pour les biotechs. Si nous y implantons une filiale commerciale, notre siège reste à Limoges où nous conservons notre activité première de R&D », précise Armelle Cuvillier. L'idée de ces échanges entre incubateurs est également d'attirer des sociétés dans le Limousin, en leur offrant un environnement et en mettant à leur disposition des locaux au sein d'Ester Technologies. Pour l'Ubi Index 2014 l'international prime.

■ THÉRÈSE BOUVERET

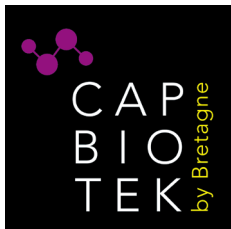
## Capbiotek

### L'éco-système breton des biotechnologies

Plus de 250 acteurs clés



Retrouvez la carte interactive sur [www.capbiotek.fr](http://www.capbiotek.fr)



Pour la deuxième année consécutive, la Bretagne est en 3<sup>ème</sup> position nationale après la région Île-de-France et la région Rhône-Alpes.

Issu du rapprochement de CBB et Capbiotek, CBB Capbiotek devient l'animateur du réseau des biotechnologies en Bretagne ayant pour objectif de structurer la filière biotech et d'en assurer la promotion.

Identifiées comme un axe prioritaire dans la stratégie de développement économique régionale, les biotechnologies bretonnes sont également très soutenues par le secteur privé.

Plus d'une vingtaine de PME implantées sur le territoire breton ont un CA qui dépasse un million d'euros en 2014, en comptant les levées de fonds (depuis l'origine) et subventions : Olmix, Hemarina, Diafir, ManRos Therapeutics, NG Biotech etc...

La Bretagne capitalise sur ses ressources naturelles et ses compétences uniques.

1<sup>ère</sup> région française pour les biotechnologies marines, elle est également un acteur majeur dans les agro-biotechs. Le Crédit Agricole du Finistère a créé en 2014 un fonds dédié à la filière Mer, afin d'investir notamment dans les projets biotechs prometteurs qui émergent régulièrement en Bretagne.

## Création à Strasbourg d'une chambre d'exposition aux allergènes

Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) et Alsace BioValley, pôle de compétitivité Santé, ont annoncé le 5 février la création à Strasbourg d'une nouvelle entreprise, ALYATEC, qui proposera en prestations de service l'accès à un outil d'excellence scientifique : une Chambre d'exposition aux allergènes. Localisée au sein du Nouvel Hôpital Civil, cette chambre, placée sous la direction scientifique du Pr Frédéric de Blay, Chef de l'unité d'Allergologie et du pôle de pathologie thoracique, permettra de réaliser des études cliniques pour valider des traitements de désensibilisation et de nouvelles molécules thérapeutiques. Elle servira également la recherche fondamentale sur les allergies respiratoires, affections qui concernent aujourd'hui près de 30 % des Européens. Sa mise en service est programmée en 2015.

Toutes les dépenses liées à l'implantation de la chambre (travaux et équipements), soit près de 2,7 M€, seront financées par des partenaires publics (BPI France, Eurométropole de Strasbourg, Caisse des Dépôts et Consignations, Région Alsace, SODIV) et des partenaires privés (fondateurs d'ALYATEC, BNP Paribas, Crédit Mutuel, M. Roger Dumez, Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles).

## EN BREF

**Genticel** reçoit le prix Biotech d'avenir 2014 du Deloitte Technology Fast 50 pour la région Sud-Ouest. La société biopharmaceutique française, basée à Paris et à Toulouse, est spécialisée dans le développement de vaccins thérapeutiques destinés à éliminer, à un stade précoce, le virus du papillome humain (HPV), agent responsable du cancer du col de l'utérus. Genticel est cotée depuis le 4 avril 2014 sur les marchés réglementés d'Euronext à Paris et à Bruxelles. Ce prix attribué vient récompenser la très forte croissance, jugée par le montant des capitaux levés au cours de l'exercice 2013, et la stratégie de l'entreprise axée sur le développement clinique de ses candidats médicaments. ProCervix, le candidat vaccin thérapeutique pour éliminer les cellules infectées par le virus HPV de types 16 et/ou 18 du col de l'utérus, est pour l'instant en essai clinique de phase II. Vaxicase, la plate-forme technologique conçue pour la mise au point d'immunothérapies contre de multiples pathologies infectieuses ou cancéreuses, sert à développer un deuxième candidat vaccin thérapeutique, actuellement en phase de développement préclinique, qui cible les six souches HPV les plus pertinentes dans le domaine de l'épidémiologie mondiale.

**Des résultats préliminaires** de l'essai conduit en Guinée par l'INSERM pour tester l'efficacité d'un médicament antiviral japonais, le favipiravir, contre le virus Ebola, sont porteurs d'espoir pour les patients qui se battent contre la terrible épidémie d'Ebola

L'essai démontre en effet que l'administration de ce médicament fait diminuer la charge virale chez les patients traités, réduit la mortalité chez ceux qui présentent une faible charge virale et accélère leur guérison. Les résultats de cet essai ont été présentés à l'OMS, qui coordonne, au niveau international, la réponse thérapeutique à l'épidémie d'Ebola. Les ministres Geneviève Fioraso et Marisol Touraine tiennent à féliciter les équipes de recherche françaises qui ont conduit cet essai, dans des conditions difficiles, ainsi que les professionnels de santé français engagés en Afrique de l'Ouest.

## LE LIEN DE LA SEMAINE

<http://relaiswebcasting-source.mediasite.com>

Les vidéos des intervenants du 4<sup>ème</sup> Colloque Sciences de la Vie en société "Qu'avons-nous appris en 40 ans de débats sur les sciences et techniques du vivant ? Quelles propositions pour l'avenir ?" sont en ligne. Introduit par Pierre Tambourin, directeur du Genopole, et Catherine Paradeise, présidente de l'Institut Francilien de Recherche Innovation et Société, ce colloque Genopole/IFRIS avait lieu le 15 décembre 2014 au Palais du Luxembourg. Pourquoi débattre des sciences et techniques ? La session 1 consacrée aux enjeux de ces débats au sein de la société a permis à Michel Callon, professeur à Mines Paris Tech, et à Alexei Grinbaum, chercheur au CEA Saclay/ Larsim, d'en dresser un panorama.

La session 2 a apporté des regards étrangers, sur l'organisation de débats sur les sciences du vivant face à ce qui peut être considéré comme une exception française. La session 3 a évoqué l'articulation avec le débat public : Jean-Yves le Déaut, le président de l'OPECST, a notamment préconisé la mise en place d'un principe d'innovation pour contrebalancer le principe de précaution souvent invoqué en France pour freiner les avancées de la recherche (notamment dans le domaine de la biologie de synthèse). La quatrième session autour du journaliste Sylvestre Huet (Libération) et de Lionel Larqué (Les petits débrouillards) a permis d'évoquer des controverses scientifiques récentes et de lancer des pistes pour mieux faire participer la société civile à ces débats. AM

## RENDEZ-VOUS

➤ **9-10 février 3<sup>èmes</sup> Assises du Vivant** organisé par l'Institut Inspire à l'Unesco salle X avec la participation de CEEBIO à une table-ronde sur le biomimétisme le 10 février de 11h à 12h 30. Inscriptions Programme complet Assises-du-Vivant-2015

➤ **10 février 1<sup>er</sup> Congrès Vision-Innovation**  
Maison de l'Unesco  
7, place de Fontenoy Paris 75007

➤ **11 février Colloque Chimie et Expertise – Santé et Environnement**  
à la Maison de la Chimie  
<http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-30.html>

➤ **21 fév. au 1<sup>er</sup> mars Salon de l'agriculture**  
L'expertise des plate-formes technologiques du Grand Ouest  
Porte de Versailles Paris

➤ **9 au 11 mars BIO-Europe Spring** en partenariat avec Medicen Paris Region Paris- Palais des Congrès. [www.ebdgroup.com/bes](http://www.ebdgroup.com/bes)

➤ **19 mars CONGRÈS OLFACTION&PERSPECTIVES, 2<sup>ème</sup> édition**  
CCIR PARIS Île-de-France (Paris 17<sup>ème</sup>)  
Inscription : [www.congres-olfaction.com](http://www.congres-olfaction.com)

➤ **25 mars Séminaire « Maladies Infectieuses Émergentes, actualités et propositions »**  
au Val de Grâce, à Paris

## ÉTUDE

### Fusions-acquisitions dans l'industrie biopharmaceutique

EY publie les résultats de la 3<sup>e</sup> édition de son enquête mondiale sur les fusions-acquisitions dans l'industrie biopharmaceutique.

Sur la base d'un panel de 17 Big Pharma, 11 laboratoires spécialisés et 12 grandes entreprises de biotechnologies analysés, l'édition 2014 de ce rapport met en évidence plusieurs éléments.

L'année 2014 enregistre un montant de transactions record dans l'industrie biopharmaceutique, atteignant une valeur totale de plus de 200 milliards de dollars (US).

Alors que la puissance d'achat des laboratoires spécialisés et des grandes entreprises de biotechnologies accroît la concurrence sur le marché des actifs de haute qualité, la valeur estimée des entreprises cibles devrait rester élevée en 2015.

Au cours des cinq dernières années, les grandes entreprises de biotechnologies et les laboratoires pharmaceutiques spécialisés ont enregistré une croissance cumulée plus de cinq fois supérieure à celle des Big Pharma. Au total, les rendements destinés aux actionnaires des grandes biotechs et des laboratoires spécialisés ont atteint respectivement 257% et 332%, contre 116% pour les Big Pharma. AM

## BIOTECH.INFO

3.0

### Une publication d'Expression Biotech SAS

Rédaction : Parc technologique de Biotech - 102, av Gaston Roussel 93230 ROMAINVILLE  
redaction@biotechinfo.fr - <http://www.biotechinfo.fr>  
Directrice de la publication : Thérèse Bouveret - [contact@biotechinfo.fr](mailto:contact@biotechinfo.fr)  
Service abonnements et commercial : [abonnements@biotechinfo.fr](mailto:abonnements@biotechinfo.fr)  
Société immatriculée au RCS Bobigny 800 791006

## BIOTECH.INFO

3.0

## BULLETIN D'ABONNEMENT PROFESSIONNEL

à renvoyer à : **Expression Biotech SAS** - 102, av Gaston Roussel 93230 ROMAINVILLE

Je souhaite m'abonner à **Biotech.info 3.0**  
pour 1 an : accès au pdf bimensuel + site web + archives

Je joins le paiement correspondant par chèque à l'ordre de « Expression Biotech » (merci de m'envoyer une facture acquittée)

Je préfère régler par virement bancaire  
à EXPRESSION BIOTECH : CREDITCOOP (Paris Pommier).  
Code banque : 42559 - Code guichet : 00072 - Numéro : 41000013459  
Clé Rib : 50 - IBAN : FR76 4255 9000 7241 0000 1345 950 - BIC : CCOPFRPPXXX

Je préfère régler à réception de facture

Tarifs abonnements : <http://www.biotechinfo.fr/abonnement.pdf>  
- 730 € TTC : abonnement de base, dégressif selon le nombre de licences  
- 490 € TTC : universités, bibliothèques académiques, centre de documentation, etc.  
- 290 € TTC : start-up de - 5 ans, start-up en incubateurs ou en pépinières

Société.....

Nom.....

Prénom.....

Fonction.....

Service.....

Adresse.....

CODE POSTAL Ville.....

E-Mail.....

Tél. () ..... Fax () .....

Les informations demandées ici sont indispensables au traitement de votre abonnement. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6/01/78, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, les rectifier et vous opposer à leur transmission éventuelle en écrivant au Service Diffusion.  
L'imputation des frais d'abonnement au budget de formation permanente de votre entreprise est possible sous réserve des conditions édictées par la circulaire 471 du 17/08/1989 dont, sur demande, une copie peut être mise à votre disposition.