

### Dernière Heure

- Adocia, l'IPO Monte Cristo ? .....p. 1

### Le Billet Bio de H. ELLA

- À 400 millions d'euros :  
amorçage à grande échelle .....p. 2

### Financements

- InnaVirVax toutes voiles dehors  
pour son vaccin contre le VIH .....p. 3

### Financements

- SurgiMAB :  
un trublion fluorescent ? .....p. 4

### Labellisation

- AlzProtect mise sur son  
association avec un Labex.....p. 5

### Expertise

- Biologie de synthèse :  
la science de toutes les ruptures ..p. 6-7

### On en a parlé cette semaine

- .....p. 2, 8

### Veille Stratégique

- Europe - Israël : les deals  
du 9 février au 16 février 2012 ....p. 8

### WEBOLUTION

Participez aux programmes

**WEBINAIRES EXPERTS**

(BtoB, Promo, Grand Public...)

Biotech finances 2012.

Présentation en ligne sur demande.

Renseignements :

**Jacques-Bernard TASTE**

Tél. 09 80 08 51 45

## Dernière Heure

# ADOCIA, L'IPO MONTE CRISTO ?

Deux opérations réussies coup sur coup sur Nyse Euronext avec le placement d'Adocia, dont la cotation est programmée le 20 février, et Eos imaging, d'ores et déjà cotée. Le secteur des sciences de la vie démarre une nouvelle fois l'année avec une bonne dose d'optimisme. Adocia lève 25,2 M€ et voit sa capitalisation atteindre 96,1 M€, et Eos imaging collecte 38 M€ et avoisine les 120 M€ de capitalisation. Il était temps qu'une telle bouffée d'oxygène vienne animer les marchés. Particulièrement pour les valeurs boursières des biotechs françaises, très malmenées

valeurs début 2012, il y a eu un double effet de boost sur la valeur. »

### DUEL À DISTANCE

De fait, Adocia se retrouve immédiatement après cette introduction presque à la hauteur de la capitalisation de Flamel, à environ 109 M€. Le parallèle est intéressant à plus d'un titre car d'aucuns imaginent déjà un scénario à la Monte Cristo du CEO d'Adocia sur son bébé initial Flamel, dont il avait été très brutalement privé (1). « Ce serait vraiment très spéculatif », commente avec réserve un autre observateur de la place. « Mais cela reste tout de même une hypothèse intéressante. Le schéma n'est pas impossible, mais pour l'heure, et plus sérieusement, il semble quand même être très improbable. Seul le duel à distance est une réalité, et il est sans doute beaucoup plus savoureux et plus piquant que ne le serait un mano a mano. » Et dans ce duel à distance, Gérard Soula pourrait fort bien prendre le dessus très rapidement.



**« Nous VISIONS  
le leadership  
INTERNATIONAL  
dans nos  
SPÉCIALITÉS »**

Gérard Soula

sur la période 2011. « Nous venons de traverser une année très éprouvante. En dépit des bonnes nouvelles annoncées l'an dernier par des sociétés comme Innate, Collectis, Metex, Genfit, AB Science et d'autres encore, on voyait bien que les cours étaient extrêmement tendus vers le bas. Dans quelques cas même, certaines capitalisations ce sont retrouvées en dessous du cash », nous a confié l'un des analystes de la place. « Le début 2012 nous a heureusement réservé de belles séances de rattrapage et des explosions de cours de plus 10 % à 100 % »

Un retour de balancier dans le bon tempo pour Gérard Soula et Adocia. L'entreprise a notamment profité à fond de cet effet de rattrapage, et surtout de l'annonce de son deal avec Eli Lilly. « En novembre dernier, avant ce deal, il eut été impensable qu'Adocia se présentât à la cote. Mais après la signature du deal, fin 2011, et l'effet rattrapage que nous avons connu sur les

« Compte tenu de l'accord passé avec Eli Lilly et des upsides éventuels de 20 à 25 M€ à venir dans les six mois, il ne serait pas étonnant de voir la valorisation d'Adocia passer le cap des 110 M€ d'ici à la fin 2012. » Un argument de plus dans le jeu de Gérard Soula, très sûr de lui et conquérant, qui déclarait, dans la foulée du succès de l'opération de placement d'Adocia : « Nous réaffirmons notre volonté stratégique de devenir une société internationale de premier plan dans les domaines de la médecine régénérative et du traitement du diabète. » La voie est tracée. ■

Jacques-Bernard Taste  
jbtaste@biotech-finances.com



H. ELLA

## À 400 MILLIONS D'EUROS : AMORÇAGE À GRANDE ÉCHELLE

Avec le fonds national d'amorçage (FNA), c'est l'une des dernières émanations du programme « Investissements d'avenir » qui se met en place. Cet outil, qui s'est bien fait attendre, devrait structurer l'ensemble de la filière d'investissement dans les jeunes sociétés innovantes. Au fil des années, les différents outils nécessaires au développement de la filière se sont mis en place, l'amorçage demeurait le parent pauvre. Une première étape avait été les fonds d'amorçage régionaux, dans le droit fil de la loi Allègre, suivie de l'émergence des fonds d'amorçage thématiques. Ensuite, les *business angels*, qui étaient quasiment inexistantes en France, ont commencé à prendre la suite des 3F (*family, friends*

*and fools*) et représentent aujourd'hui l'un des rouages essentiels pour le développement de projets de haute technologie. L'initiative portée par la Caisse des dépôts devrait permettre, comme l'a très bien souligné Pascal Lagarde lors de la matinée sur l'amorçage organisée par France Biotech le 27 janvier dernier, l'émergence de nouveaux acteurs dans l'amorçage. Bien que le premier investissement du FNA ait été dans Inserm Transfert Initiative, une structure déjà existante et dont le modèle a été éprouvé durant ces dernières années, certains évoquent comme seconde participation la création d'un nouveau fonds dans le domaine des énergies nouvelles et des *cleantechs*. Ainsi donc, le

pari semble gagné pour le commissariat général à l'investissement et la CDC qui, avec le FNA et toutes les autres initiatives, notamment les fonds de maturation, pourraient revitaliser les filières d'investissement précoces en apportant de l'argent à ces étapes particulièrement risquées et difficiles que sont la démonstration de la faisabilité technique et commerciale, longtemps délaissées. Mais comme nous nous en faisons l'écho il y a encore quelques semaines, espérons, maintenant que le « *seed gap* » semble comblé, que cette sinistre vallée de la mort ne se déplace pas vers des stades plus tardifs, là où le capital risque d'essence privée pourrait ne plus être là. Mais tout cela est une autre histoire. ■

### ON EN A PARLÉ CETTE SEMAINE

**Remboursement - Collectis** (Alternext: ALCLS), le spécialiste français de l'ingénierie des génomes, a annoncé le remboursement intégral en actions des obligations remboursables en actions (ORA) émises le 3 novembre 2011 au profit du FSI et de Pierre Bastid pour un montant total de 50 millions d'euros et des intérêts afférents. Conformément aux termes des ORA, le conseil d'administration a constaté leur remboursement automatique en un nombre total de 6 250 000 actions de la société, par anticipation, au prix de 8 euros par action d'une valeur nominale de 0,05 euro, soit avec une prime d'émission de 7,95 euros par action. Ce remboursement est consécutif à l'atteinte d'un cours moyen de clôture de l'action, pondéré par les volumes, supérieur à 8 euros, sur une période de trois jours de Bourse consécutifs. La moyenne pondérée par les volumes des cours de clôture de l'action de la société constatées entre le 1er et le 3 février 2012 s'est ainsi établie à 8,06 euros.

**Label - Le label national « IBI SA »** a récompensé la plate-forme de production de vecteurs de synthèse et de vectorisation de substances bioactives qui regroupe plusieurs équipes issues des unités Inserm (pour la biologie, UMR 613 – UBO ; UMR 991 – Université de Rennes 1) et CNRS (pour la chimie, UMR 6521 – UBO ; UMR 6226 – ENSC Rennes). La plate-forme s'est développée au sein de Biogenouest® pour atteindre un niveau d'excellence, ce qui leur a permis d'obtenir le renouvellement du label IBI SA. Le groupement d'intérêt scientifique « IBI SA » (infrastructures en biologie, santé et agronomie) a été créé en mai 2007, pour coordonner la politique nationale de labellisation et de soutien aux plates-formes et infrastructures en sciences du vivant. Il pilote notamment des appels à projets destinés à promouvoir la mise en œuvre de technologies nouvelles et à faciliter les interactions avec le monde industriel. Le dossier brestois fait partie de la centaine de plates-formes labellisées en 2011 et relève de la catégorie « nouvelles thérapeutiques, vectorisation, cellules souches ».

**Positif - Provepharm** a annoncé un bilan 2011 positif. L'entreprise, spécialisée dans le développement d'applications pharmaceutiques, a atteint pour la première fois l'équilibre de ses comptes et a réalisé un chiffre d'affaires de 3 millions d'euros. Provepharm a, par ailleurs, finalisé en décembre une levée de fonds de 2,7 millions d'euros auprès de ses actionnaires historiques. Viveris Management, Sofipaca et le fonds régional Paca Investissement ont investi un total de 1,6 million d'euros. Le solde a été complété par des investisseurs privés. Depuis sa création, Provepharm a levé 8,7 millions d'euros.

**Fondation – Le lancement officiel de la Fondation maladies rares aura lieu le 29 février prochain.** Elle aura pour mission de promouvoir, fédérer et financer la recherche sur les maladies rares ; elle sera portée par l'Association française contre les myopathies, l'Alliance maladies rares, l'Inserm, la Conférence des directeurs généraux de centres hospitaliers universitaires et la Conférence des présidents d'université.

### SUR LE VIF

## Sarkozy candidat : le duel est lancé !



FRANCE



## INNAVIRVAX TOUTES VOILES DEHORS POUR SON VACCIN CONTRE LE VIH

Trois ans entre le début des opérations de R&D et le recrutement du premier patient, tel est le rythme rapide auquel avance la biopharma francilienne InnaVirVax sur VAC-3S, son vaccin anti VIH. Après un round A de 1,1 M€ en 2009 auquel ont pris part les fonds CapDecisif 2 et G1J Ile-de-France, la société vient de clore un deuxième tour de financement de 3,7 M€. Face à des VC dubitatifs qui lui reprochaient de ne pas avoir de produits en clinique, l'entreprise a fait jouer son réseau et a réuni pour ce round B un syndicat original d'investisseurs-entrepreneurs rôdés aux

notre solide base scientifique et les perspectives d'application de nos produits phares que sont notre vaccin contre le VIH, VAC-3S, qui a obtenu de bons résultats précliniques l'an dernier, et notre test pronostic DIAG-3S, compagnon de VAC-3S. »

### PRENDRE DES PARTS SUR UN MARCHÉ DE 15 MDS€

InnaVirVax, qui dispose désormais du cash nécessaire, réalisera l'étude clinique de phase I/II de son immunothérapie VAC-3S, qui vise à combattre la pathogénicité du virus VIH en bloquant la perte des lymphocytes T CD4. Il sera administré en complément de traitements antirétroviraux à une trentaine de patients dans les hôpitaux parisiens de la Pitié-Salpêtrière et de Cochin. La biopharma mise sur la rapidité de cette étape. « VAC-3S sera prescrit en une vaccination suivie de deux rappels à quatre et huit semaines de distance de la première injection, ce qui est relativement rapide », explique Joël Crouzet. « Le couplage de VAC-3S avec un traitement antirétroviral comporte l'avantage de combiner deux effets : la diminution des virus présents et la protection du système immunitaire. Les patients ainsi traités devraient avoir une restauration du système immunitaire améliorée, ce qui constitue une réelle avancée, notamment contre les maladies secondaires à l'infection. » Si les résultats de ces essais cliniques, attendus fin 2012-début 2013, sont probants, toutes les options seront étudiées par InnaVirVax pour pousser le vaccin en phase III, licensing out ou partenariat, et le commercialiser d'ici cinq à six ans. « Le marché des antirétroviraux est de 15 milliards annuels », indique le CEO d'InnaVirVax. « Comme notre

### INNAVIRVAX

#### PARTENAIRES

##### Banque

Société Générale

##### Conseil juridique, affaires courantes

Lerner Friggeri et Associés

##### Conseil juridique, brevet - PI

Nony & Associés

##### Expert-comptable

In Extenso

##### Sociétés d'audit

Société Fiduciaire, Michel Bouthonnet

##### Partenaires académiques

Inserm ; université Pierre et Marie Curie ; CEA ; AP-HP

##### Relations Presse

Milestones

#### OPPORTUNITÉS D'AFFAIRES

##### Partenariat

La société recherche un partenaire pour codévelopper son test pronostic jugeant de l'évolution de l'infection d'un patient par le VIH.

vaccin est administré en combinaison, il pourrait prendre une part de marché substantielle, dans la mesure où c'est un first-in-class. » Deuxième corde à l'arc d'InnaVirVax, son test diagnostic DIAG-3S devrait faire l'objet d'un accord de licence avec une big pharma d'ici un à deux ans pour assurer son codéveloppement et générer des revenus au bénéfice de la société. « Au-delà du montant de l'upfront, nous comptons surtout sur des royalties, une fois les ventes effectives, pour assurer des revenus substantiels », précise Joël Crouzet. ■

Anne-Laure Languille  
allanguille@biotech-finances.com



« La BIOPHARMA mise sur la RAPIDITÉ des essais CLINIQUES »

Joël Crouzet

problématiques de la santé : les participants sont le family office Pradeyrol Développement qui en a pris le lead, la société de capital risque Fa Dièse, et enfin, le Fonds régional de co-investissement Ile-de-France (FRCI). Ils rejoignent parmi les actionnaires d'InnaVirVax les fonds CapDecisif 2 et G1J Ile-de-France, lesquels renforcent leur soutien à l'entreprise en participant à ce round B. « Il a été cependant plus difficile à clore que le round A où CapDecisif 2 et G1J Ile-de-France, les deux investisseurs contactés, avaient été très réactifs », nous a confié Joël Crouzet, CEO de InnaVirVax. « Cette année, nous avons dû convaincre les participants en mettant en avant

#### REGARDS CROISÉS SUR LA SOCIÉTÉ



#### Alexandre Levert, directeur d'investissements « santé et nouvelles technologies » de Pradeyrol Développement :

« Nous avons investi dans InnaVirVax pour deux raisons : la technologie d'immunothérapie VAC-3S est originale et diffère des traitements administrés de nos jours aux patients atteints du VIH ; de plus, l'équipe à la tête d'InnaVirVax a su délivrer ce qu'elle avait promis en 2009, lors du premier tour de table, à savoir une entrée début 2012 de son vaccin candidat en phase I, puisqu'elle va très prochainement injecter son premier patient. Cette capacité à tenir ses promesses de la part d'une management team est rare, d'autant plus à ces stades de recherche amont. Pour s'assurer du potentiel d'InnaVirVax, il suffit d'observer que les médicaments antirétroviraux contre le VIH ont tous des potentiels de blockbusters. VAC-3S a la capacité d'un add-on puisqu'il pourrait être adjoint aux cocktails d'antirétroviraux usités actuellement. Nous sommes bien entendu prêts à participer à un nouveau tour de table pour donner des signaux positifs à de nouveaux investisseurs potentiels et accompagner sur le long terme l'entreprise. »

FRANCE



# SURGIMAB : UN TRUBLION FLUORESCENT ?

Ça y est ! La toute jeune biotech montpelliéraine SurgiMab est bel et bien lancée dans la course au développement de composés fluorescents pour l'aide à la chirurgie des cancers. L'entreprise, qui a été portée sur les fonts baptismaux par les *holdings* Abalis Finance AG et Cathey World Investment Ltd à hauteur de 500 K€ en juillet 2011, vient de recevoir de nouveau 1 M€ de la part de ces deux investisseurs. Elle avait obtenu entre temps 450 K€ d'Oséo et de la région Languedoc-Roussillon et passe donc en moins de neuf mois le cap des 2 M€ levés.



« Une **COMMERCIALISATION envisagée dès 2014** »

Françoise Cailler

Issue des travaux sur l'immunophotodétection d'André Pèlerin, directeur de recherche à l'IRCM de Montpellier et dorénavant son conseiller scientifique, SurgiMab estime qu'elle dispose d'une avance certaine sur ses concurrents. « À la différence de simples traceurs fluorescents, notre technologie de couplage d'un anticorps monoclonal à un colorant fluorescent permet de cibler précisément les tumeurs. Il s'agit donc d'un outil de diagnostic qui impacte en direct le geste du chirurgien et qui permettra d'adapter au mieux le schéma thérapeutique proposé aux patients, diminuant les risques de récurrence », souligne Françoise Cailler, présidente de SurgiMab qui précise : « 20 à 30 % des patients porteurs de cancers digestifs développent des rechutes dues à des microtumeurs qui n'ont pas été enlevées lors de la première opération. » Il s'agit désormais de porter très rapidement

en clinique ce produit phare qui rend possible, dans l'opération d'un cancer colorectal, la détection par le chirurgien des plus petits nodules tumoraux invisibles à l'œil nu.

## UN TIME TO MARKET COURT

L'offre que développe SurgiMab allie ce conjugué fluorescent et un appareillage comprenant une sonde optique. Le colorant utilisé dans le composant fluorescent est obtenu auprès de la société Synth-Innove, spécialiste des molécules chimiques fluorescentes, avec lequel la biotech a signé une licence exclusive en 2011. Ce schéma opérationnel permet à SurgiMab de se concentrer uniquement sur le développement d'anticorps monoclonaux, contrairement à d'autres *startups* concurrentes, et d'aller vite dans les étapes de développement de son candidat diagnostic. Les fonds levés vont permettre de sécuriser le programme de R&D jusqu'à l'entrée en clinique du composant au cours de l'année 2013 et de lui apporter de la valeur. SurgiMab compte ensuite lever 3 à 4 M€ supplémentaires, début 2013, pour finaliser les tests cliniques qui auront lieu au Centre de recherche et de lutte contre le cancer de Montpellier. Si tous les indicateurs sont au vert, une commercialisation de l'offre est envisagée dès 2014 ou 2015 : un *time to market* record pour une biotech. « Nous solliciterons les leaders d'opinion des hôpitaux en France, puis nous espérons nous attaquer au marché international », explique Françoise Cailler. « Selon les estimations les plus conservatrices, nous prévoyons en 2015 environ 1 M€ de chiffre d'affaires sur un seul conjugué vendu sur les marchés français et européen, puis 5 M€ en 2016, notre objectif étant d'atteindre l'équilibre de nos comptes dès 2017, puis de croître

## SURGIMAB

### PARTENAIRES

#### Conseil financier

BDC, Paris, Christian Policard

#### Banque

Banque populaire du Sud - Benjamin Chilette, Montpellier

#### Conseil juridique affaires courantes

Levée de fonds : Cabinet Brunswick, Me Philippe Beauregard, Me Alexandra Pottier - Paris  
Affaires courantes : Cabinet Brunswick, Me Guillaume Bain, Me Céline Leparmentier

#### Conseil juridique, brevets

Cabinet Brunswick, Paris, Me Nicole Rieunier-Burle, Cabinet Armengaud, Me Chantal Peaucelle

#### Experts-comptables

Cabinet Vincent Lambert, Montpellier  
Société d'Audit

#### Commissaire aux comptes

LEAudit Groupe Fiduciaire Parisienne, Pérols

#### Partenaires institutionnels et académiques

Institut de recherche en cancérologie de Montpellier (unité mixte INSERM, CRLC, UM1 ; docteur André Pèlerin, conseiller scientifique) et Centre régional de lutte contre le cancer Val d'Aurelle-Paul Lamarque de Montpellier (Dr Marian Gutowski, chirurgien, conseiller médical).

### OPPORTUNITÉS D'AFFAIRES

SurgiMab est à la recherche de partenaires investisseurs pour l'accompagner dans ses essais cliniques.

rapidement. » Des promesses qui pourront éventuellement convaincre les investisseurs lors du prochain *road show* annoncé pour 2013.

Anne-Laure Languille  
allanguille@biotech-finances.com

## REGARDS CROISÉS SUR LA SOCIÉTÉ



### Jean-Marie Luchinger, codirecteur d'Abalis Finance AG :

« Nous avons investi dans SurgiMab pour trois raisons : d'abord, nous n'investissons jamais dans des produits mais bien dans des personnes, or nous pensons que les managers et fondateurs de SurgiMab sont d'éminents experts. Deuxièmement, nous avons déjà travaillé par le passé avec CWI, le *lead investor* de SurgiMab, lors d'une IPO réussie d'une pharma Suisse. Troisièmement, nous investissons toujours dans des sociétés qui travaillent sur du concret, même s'il ne s'agit que d'un produit préclinique, et SurgiMab, avec son conjugué fluorescent, rentre dans le périmètre de cette stratégie. De plus, leur projet de couplage d'anticorps à des colorants fluorescents pour optimiser l'acte chirurgical en oncologie nous paraît très prometteur et comme comblant un réel besoin. Visant d'habitude des traitements thérapeutiques, c'est la première fois que nous investissons dans un outil de diagnostic et nous considérons que, dans ce cas, les risques sont moins importants et le *time to market* plus court, un argument de taille pour un investisseur. Nous sommes bien sûr partants pour un nouveau tour de table. »

FRANCE



# ALZPROTECT MISE SUR SON ASSOCIATION AVEC UN LABEX

Comment une entreprise de biotech qui possède un candidat médicament en préclinique peut-elle être enrôlée et bénéficier des atouts d'un consortium Labex ? Le cas de la biotech lilloise AlzProtect, engagée dans le développement de médicaments contre la maladie d'Alzheimer, est intéressant à ce titre car elle est associée au projet Distalz qui vient d'être labellisé Labex dans le cadre des investissements d'avenir. Concrètement, elle ne recevra pas d'argent directement mais aura accès à des appels d'offres qui lui permettront de récolter des subventions. Surtout, elle bénéficiera d'une aide matérielle non négligeable au travers de modèles animaux de pointe et de cohortes de patients. Par exemple, son candidat médicament AZP2006 a ainsi déjà été testé sur des souris génétiquement modifiées qu'il lui aurait été difficile de trouver autrement, auprès de l'unité du Dr Luc Buée au Centre de recherches Jean-Pierre Aubert de Lille. De plus, la biotech trouvera au Centre mémoire de ressources et de recherche, appelé à devenir une structure d'excellence, les dizaines de patients dont elle aura besoin pour la phase Ib de son candidat médicament.

## ÉTOFFER SON PORTEFEUILLE THÉRAPEUTIQUE

Le projet Distalz de son côté rassemble ainsi sept équipes académiques parmi les meilleures de France (1), dont celles sus-citées, qui récolteront 12 M€ sur huit ans. Leur objectif est d'accélérer la découverte de solutions innovantes pour lutter contre la maladie d'Alzheimer et d'effectuer le transfert de technologie vers les entreprises privées avec lesquelles elles sont associées comme AlzProtect. Pour cette dernière, l'aspect collaboratif est primordial. « Dans ce projet,

le rôle des laboratoires sera de trouver les molécules candidates, le nôtre sera d'assurer leur développement préclinique et clinique », explique Philippe Verwaerde, CEO d'Alzprotect. « Ce travail collaboratif va nous permettre à la fois d'accélérer notre programme de développement, d'accroître notre excellence dans le domaine des maladies neurodégénératives et de valider nos technologies. » Un dernier aspect important puisque la biotech pourrait ainsi envisager de facturer des offres de services auprès d'industriels de la pharma ou d'autres biotechs. À l'origine, AlzProtect a été choisie dans le projet Distalz car elle est associée à trois des sept laboratoires



« Nous BÉNÉFICIONS d'une aide MATÉRIELLE non négligeable »

Philippe Verwaerde

partenaires dans le cadre d'un appel d'offres du Fonds unique interministériel pour lequel elle a été sélectionnée en 2010 et qui lui a permis de recevoir une aide de 444 k€ sur trois ans. Les passerelles avec les acteurs académiques du projet Distalz lui permettront d'étoffer son portefeuille thérapeutique et ainsi de minimiser les risques. « Nous espérons développer davantage de molécules à partir des nouvelles cibles identifiées dans les labos, et ambitionnons de devenir l'un des leaders européens dans le diagnostic et le traitement des maladies neurodégénératives, notamment contre la maladie d'Alzheimer », conclut Philippe Verwaerde. À l'heure où les levées de fonds auprès d'investisseurs s'avèrent difficiles, la proximité de ressources académiques semble décidément un atout pour les biotechs. ■

## ALZPROTECT

### PARTENAIRES

#### Commissaire aux comptes, conseil

KPMG, François Bloch – Marcq-en-Baroeul

#### Audit

SARL M2DS Conseils, Dominique Suaud – Lille

#### Conseil juridique, affaires courantes

Cabinet Bignon-Lebray, maître Thomas Buffin – Lille

#### Banque

Banque Populaire – Marcq-en-Baroeul

#### Incubation

Parc Eurasanté – Loos

#### Conseil d'administration

Philippe Verwaerde, président

Christian Sergheraert, président université Lille 2

Hélène Cannard-Guillon, Inovam

Philippe Moons, Finorpa

#### Consortiums

Alzappim

Pharmacog

Medialz

### OPPORTUNITÉS D'AFFAIRES

#### Partenariats

AlzProtect souhaite *out-licencier* les droits de son candidat médicament actif contre la maladie d'Alzheimer, dès la fin de la phase I.

#### Financement

La firme cherche à lever un tour de table d'un montant de 2 à 5 M€ pour assurer le développement clinique de son premier produit et l'expansion de son pipeline de R&D.

Anne-Laure Languille  
allanguille@biotech-finances.com

1 – U744 du Pr Philippe Amouyel ;  
IPMC-UMR6097 du Pr Frédéric Checler ;  
U837 du Dr Luc Buée ; UGSF-UMR8576 du Pr Guy Lippens ; CMRR de Lille du Pr Florence Pasquier ;  
EA1059 du Pr Pascal Antoine ;  
et l'EA1610 du Pr Emmanuel Hirsch.

## REGARDS CROISÉS SUR LA SOCIÉTÉ

### Pr Philippe Amouyel de l'Institut Pasteur de Lille, coordinateur du projet Distalz :

« Nous avons travaillé pendant plusieurs mois au sein de l'Institut Pasteur ainsi qu'avec les équipes académiques concernées pour faire émerger le projet Distalz, et nous sommes ravis qu'il ait reçu la labellisation Labex. Outre l'aspect recherche qui vise à trouver des solutions thérapeutiques contre la maladie d'Alzheimer, nous avons une mission de valorisation économique de nos activités qui se traduit à travers nos collaborations avec des entreprises comme AlzProtect ou Genoscreen. Nous sommes aussi en lien avec l'incubateur d'Eurasanté Lille, ainsi qu'avec des grands noms de la pharma. Parallèlement, nous souhaitons augmenter la masse critique de nos chercheurs travaillant sur la maladie d'Alzheimer en France. Nous mettrons en place des formations pour les cliniciens, accueillerons des projets de thèse, et proposerons des salaires compétitifs au niveau international pour attirer des chercheurs étrangers. Un réseau de compétences et de ressources humaines en train de se construire qui ne manquera pas de créer des synergies et, au final, de l'emploi. »



EUROPE



## BIOLOGIE DE SYNTHÈSE : LA SCIENCE DE TOUTES LES RUPTURES

*Imaginée voilà cent ans, la biologie de synthèse sera au cœur des prochains changements de paradigmes industriels et thérapeutiques. François Képès, directeur de recherche à l'ISSB, dresse pour Biotech finances le portrait de ce domaine pluridisciplinaire.*

### UNE INGÉNIERIE RATIONNELLE DE LA BIOLOGIE

La biologie entre dans une ère où les percées fondamentales et les applications innovantes vont survenir du couplage entre théorie et expérimentation, et entre efforts analytiques et synthétiques. Ceci représente une évolution très significative par rapport à la situation précédente. En effet, le processus même de la découverte en biologie évolue fortement en conséquence de son couplage à la modélisation mathématique. De même, la bio-ingénierie s'en trouve-t-elle profondément renouvelée. Selon la terminologie internationale, ces deux domaines transdisciplinaires correspondent à la biologie des systèmes et à la biologie de synthèse.

La biologie de synthèse est l'ingénierie rationnelle de la biologie. L'ambition de ce domaine en pleine émergence est de concevoir rationnellement et de construire de manière standardisée de nouveaux systèmes inspirés par la biologie, ou fondés sur ses composants, et assurant des fonctions inconnues dans la nature. Construire un système biologique qui fonctionne comme anticipé est une manière de s'assurer que l'on a compris les phénomènes sous-jacents ; en ce sens, la biologie de synthèse permet de faire progresser les connaissances fondamentales sur le monde vivant. Cependant, l'aspect « ingénieral » étant dominant dans cette brève définition, il s'ensuit que les applications industrielles sont en prise directe avec ce nouveau domaine. Le potentiel économique de ces applications est considérable, puisqu'elles touchent aussi bien à la santé, l'environnement, l'énergie et les matériaux. En somme, peu d'éléments dans notre vie échapperont aux conséquences de cette évolution. Un aussi large spectre d'applications nous indique que la biologie de synthèse ne consiste pas en une collection limitée de solutions industrielles, mais plutôt en un ample socle méthodologique et scientifique. Nous allons ici examiner l'impact de cette dernière sur l'évolution de la biotechnologie, en particulier dans les domaines biomédicaux. Auparavant, nous allons sonder les méthodes sur lesquelles se fonde la biologie de synthèse.

### UNE SCIENCE CONSTRUCTIVISTE ET MINIMALISTE

Malgré son émergence récente, deux démarches différentes relèvent de la biologie de synthèse. La première démarche est constructiviste. Il s'agit d'assembler à partir de composants des dispositifs biochimiques, biomécaniques, ou bioélectroniques ayant un comportement spécifié. Ces composants de base sont en général des segments d'ADN normalisés et catalogués, appelés « biobriques »,

pour marquer cet esprit constructiviste. Des exemples de tels dispositifs seraient un interrupteur contrôlant la différenciation d'une cellule, ou un oscillateur tel que celui qui rythme le cycle de division de nos cellules. Dans une vision hiérarchique, ces dispositifs sont ensuite assemblés en un système, nanoparticule (*in vitro*) ou organisme (*in vivo*). La seconde démarche, *minimaliste*, consiste à *simplifier* une cellule existante. Des génomes minimaux remplacent l'ADN originel dans des cellules hôtes renommées *châssis*. Ces *châssis* sont typiquement des bactéries ou levures inoffensives, présentant, si possible, des caractéristiques biochimiques ou physiologiques les rapprochant du but poursuivi. Un génome minimal est en principe l'ADN contenant seulement les gènes indispensables à la survie de la cellule. Etant plus court, ce génome coûte moins d'énergie au *châssis* pour être entretenu et répliqué, et offre de la place aux éléments génétiques composant les circuits biochimiques désirés. Cependant, en pratique, la notion de génome minimal est difficile à cerner. En effet, d'une part certaines portions de l'ADN ne sont nécessaires que dans certaines conditions de culture de la cellule hôte ; d'autre part, il existe de multiples chemins pour minimaliser un génome, aboutissant à des contenus différents en gènes ; enfin, nous connaissons trop peu les contraintes qui rendent un génome fonctionnel pour optimiser ces minimisations.

### DE NOUVELLES SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES ÉMERGENT

Depuis peu, des produits issus de plusieurs domaines d'application de la biologie de synthèse arrivent sur le marché. L'un des succès les plus anciens de la biologie de synthèse concerne le diagnostic. Beaucoup de patients atteints du SIDA souffrent conjointement d'une seconde maladie virale, l'hépatite. Il est difficile de mesurer simultanément des taux faibles d'infection par ces deux virus, en particulier lorsque la charge virale est abaissée par un traitement. Grâce à une remarquable synergie entre chimie et biologie de synthèse, un outil sensible de diagnostic basé sur un acide nucléique non naturel comportant des branchements permet depuis plusieurs années le suivi annuel d'environ 400 000 patients atteints de ces viroses multiples. Cet outil diagnostic, Versant™, est commercialisé par Siemens et dégage un chiffre d'affaires annuel proche des 100 millions d'euros. Le paludisme affecte un demi-milliard d'êtres humains dans le monde, dont la majorité a de faibles revenus (80 % en Afrique subsaharienne). Chaque année, plusieurs millions de personnes tombent malades, dont une majorité d'enfants âgés de moins de 5 ans. Deux approches de

biologie de synthèse, fort différentes l'une de l'autre, permettent d'envisager une cure à bas coût et un contrôle de la population du moustique vecteur de cette grave maladie. L'artémisine est un médicament efficace contre les formes graves du paludisme. On l'extrait d'une plante, l'armoise annuelle. Cependant, cet approvisionnement est instable tant en quantité qu'en qualité. Le coût actuel du médicament incorporant l'artémisine est d'environ 2 euros, dont la moitié est due à ce principe actif. Chaque patient a besoin d'une douzaine de



**« Peu d'ÉLÉMENTS dans notre vie échapperont aux CONSÉQUENCES de cette ÉVOLUTION »**

**François Képès**

traitements par an, soit plus de 20 euros, alors que la majorité des pays en voie de développement où sévit la malaria ne consacrent pas plus de 3 euros par an aux soins de santé d'un individu. L'Organisation mondiale de la santé estime les besoins annuels en artémisine à 700 tonnes, bien au-delà de ce que la culture de l'armoise permet. Par ailleurs, la production d'artémisine par synthèse chimique n'est pas viable industriellement. L'objectif du Dr Jay Keasling (université de Californie) a donc été de réduire le coût de production d'un facteur 10 environ, en transposant de la plante vers la levure les gènes nécessaires à la synthèse d'artémisine. Grâce aux percées de la biologie de synthèse en génie du métabolisme, il est devenu possible de produire dans la levure un précurseur de l'artémisine. Ce projet de dix ans, impliquant 150 personnes et 25 millions de dollars, a notamment permis d'améliorer le rendement en produit par volume de culture d'un facteur 100 millions, tout n'étant pas imputable à la biologie de synthèse. La compagnie créée par Jay Keasling, Amyris Biotechnologies, a transféré via "The Institute for One World Health" une licence à Sanofi pour la production et commercialisation de l'artémisine qui doivent démarrer cette année.

La femelle du moustique Anophèle est responsable de la transmission de plusieurs maladies, dont le paludisme. Dans une approche très récente, un circuit synthétique est introduit dans les moustiques afin d'exprimer un variant du transactivateur tétracycline, sous contrôle d'un promoteur spécifique du muscle impliqué dans le vol. Ce variant contient un intron qui n'est pas éliminé

(suite p. 7)

chez le mâle, ce qui fait que le transactivateur n'est pas traduit correctement. Aussi, le mâle n'est-il pas affecté par le circuit synthétique. En revanche, chez la femelle, l'épissage sexe spécifique entraîne la traduction correcte du transactivateur, qui induit l'expression d'un gène toxique entraînant l'incapacité à voler et donc la mort. Cependant, dans le laboratoire, les moustiques sont élevés en présence de tétracycline empêchant l'action du transactivateur tétracycline, protégeant ainsi la femelle de la mort. Mais lorsqu'elle est lâchée dans l'environnement, donc en absence de tétracycline, la femelle meurt, ne pouvant plus contribuer à la dissémination de la malaria. Au contraire, le mâle survit et féconde des femelles non mutées, donnant lieu à une descendance dont les femelles vont mourir car le circuit synthétique est génétiquement dominant et dont les mâles vont féconder d'autres femelles encore. Aussi, le lâchage de moustiques ainsi modifiés entraîne-t-il une baisse notable de la population de vecteurs de la malaria dans l'environnement.

La même équipe a proposé, en 2010, une stratégie thérapeutique avancée dans laquelle un dispositif mesure et détruit un composé dont la concentration trop élevée menace la santé. Le niveau d'urate sanguin chez une souris déficiente a pu être rétabli et contrôlé, permettant d'envisager chez l'homme une thérapie par un circuit biochimique de synthèse. Rappelons qu'un mauvais contrôle de l'urate sanguin entraîne des pathologies parmi lesquelles la plus connue est la goutte, due à la cristallisation d'urate dans les articulations, suivie de réaction inflammatoire.



« Une REDISTRIBUTION des CARTES dans le SECTEUR des BIOTECHNOLOGIES »  
François Képès

### QUELLES PROMESSES POUR LE FUTUR ?

Examinons maintenant quelques projets qui sont dans les cartons pour dessiner quelque peu les contours du futur proche. Des exemples seront pris pour illustrer une diversité d'approches rendues possibles par la biologie de synthèse, en optogénétique, en thérapie avancée, en bioproduction de médicament.

L'équipe de Martin Fussenegger (École polytechnique fédérale de Zurich) a réussi en 2011 à contrôler chez des souris diabétiques la production d'insuline avec de la lumière. Il a fallu modifier des cellules humaines afin qu'elles produisent de la mélanopsine dans leur membrane. Sous l'effet de lumière bleue, la mélanopsine déclenche une chaîne de réactions aboutissant à la production de la protéine GLP-1. Ces cellules modifiées sont installées dans des capsules transparentes d'un demi-millimètre de long. Les capsules sont implantées sous la peau de souris atteintes de diabète de type II. Les souris, préalablement rasées, sont ensuite soumises à des séquences d'illumination. La protéine GLP-1 produite par l'implant stimule la production d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, ce qui améliore sensiblement leur diabète. De même, pourrait-on citer dans ce cadre l'amélioration de l'homéostasie du glucose sanguin par un dispositif d'illumination réalisé par la même équipe en 2011. Certes, l'application à l'homme est lointaine, mais la preuve de principe d'un contrôle mêlant optogénétique et biologie de synthèse a été apportée.

Des cellules ont été implantées pour importer l'urate sanguin par un transporteur membranaire d'origine humaine. L'urate importé empêche une protéine régulatrice de se fixer sur ses sites de l'ADN, ce qui dérègle la production d'urate oxydase. Cette dernière a été modifiée pour subir une sécrétion hors de la cellule, et peut ainsi agir sur l'urate sanguin en le transformant en un produit inoffensif, l'allantoïne. Cette régulation stoppe la production d'urate oxydase lorsque le taux d'urate tombe au niveau où il protège encore du stress oxydatif mais ne cause pas de pathologie. Ainsi est rétablie l'homéostasie de l'urate sanguin.

Actuellement, la biologie de synthèse est appelée à la rescousse dans le domaine de la bioproduction pharmaceutique, et plus généralement de la chimie fine. Les raisons en sont multiples mais peuvent être résumées ainsi. Les médicaments sont souvent produits avec une faible efficacité massique (masse d'ingrédient final ramenée à la masse des intrants) ; ceci peut être dû, par exemple, à une production basée sur un principe stoechiométrique plutôt que catalytique, à l'usage de groupes chimiques protecteurs, de solvants. Le résultat en est une empreinte environnementale lourde et des coûts de développement et de production élevés. Le coût et la rareté croissants de certains métaux précieux requis pour la catalyse chimique est un facteur aggravant. Il est donc apparu que pour préserver l'innovation, la compétitivité et la durabilité de l'industrie pharmaceutique, des solutions alternatives « vertes » devaient

être envisagées, chimie verte, processus en flux et biologie de synthèse. Dans ce cadre, plutôt que de développer des solutions *ad hoc* pour chaque cas, la biologie de synthèse a l'avantage d'ouvrir à des solutions plus génériques, par exemple l'usage d'hôtes bien caractérisés, capables d'accueillir différentes voies métaboliques de bioproduction. Elle offre aussi des catalyseurs biochimiques qui n'ont pas les inconvénients cités ci-dessus.

Finissons par un coup de projecteur sur d'autres approches où la biologie de synthèse s'immisce. D'une part, nous voyons apparaître de nouvelles perspectives thérapeutiques anticancer basées sur des virus ou bactéries modifiés. D'autre part, des stratégies innovantes commencent d'être développées dans la lutte contre les infections ou contre les résistances aux antibiotiques. Enfin, il est maintenant raisonnable de poser l'hypothèse que dans les trois décennies à venir, l'ingénierie rationnelle de tissus et de cellules souches bouleversera la médecine régénérative, améliorera la qualité de vie des individus et réduira les dépenses de santé.

Les développements de la biologie de synthèse devraient permettre l'émergence de nouveaux marchés et produits, et une redistribution des cartes dans le secteur industriel, notamment en matière de biotechnologies, mais aussi d'énergie et de pétrochimie. On distingue deux types d'entreprises : les « fonderies à gènes », ainsi nommées par analogie aux fonderies de puces électroniques ; elles synthétisent à façon des gènes et leurs compositions ; et les « biotechs de synthèse », qui développent des micro-organismes à partir de ces gènes, dans le but de produire par génie métabolique des médicaments ou des produits chimiques. Ces entreprises sont au cœur d'un tissu économique plus vaste qui intègre des acteurs académiques et privés. Les analystes s'accordent généralement à prédire que la biologie de synthèse sera durant le XXI<sup>e</sup> siècle un pourvoyeur d'emplois majeur.

On le voit, la biologie de synthèse inaugure une nouvelle ère pour les biotechnologies, fertile en développements imaginatifs. ■

François Képès,  
directeur de recherche  
à l'Institut de biologie  
des systèmes et de biologie  
de synthèse,  
professeur invité permanent de  
l'Institute of Systems and Synthetic  
Biology, Imperial College London  
et directeur du programme  
d'épigénomique du Genopole®



### BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE

#### Publications scientifiques

- Elowitz MB, Leibler S Nature n° 403, p. 335 (2000)
- Elbeik T et al. J Clin Microbiol n° 42, p. 563 & 3120 (2004)
- Forbes NS Nature Rev Cancer n° 10, p. 785 (2010)
- Fu G et al. Proc Natl Acad Sci USA n° 107, p. 4550 (2010)
- Kemmer C et al. Nature Biotech n° 28, p. 355 (2010)
- Lu TK, Collins JJ Proc Natl Acad Sci USA n° 104, p. 11197 (2007)
- Posfai G et al. Science n° 312, p. 1044 (2006)
- Westfall PJ et al. Proc Natl Acad Sci U S A n° 109, p. E111 (2012)
- Ye H et al. Science n° 332, p. 1565 (2011)

#### Publications d'intérêt général

- Notes de veille n° 136 et n° 137 du Centre d'Analyse Stratégique (2009)
- Opinion n° 25 du Groupe Européen d'Éthique en Science et Nouvelles Technologies

à la Commission Européenne (en anglais, suivi d'une version française des Recommandations) - Ethics of Synthetic Biology (2009)

- Du premier génome synthétique à la cellule artificielle. La Recherche (septembre 2010)
- La biologie de garage (en anglais) - Garage Biology. Nature n° 467, p. 634 (2010)
- N° spécial de Science Magazine (en anglais) - Science n° 333, p. 1235 (2011)
- La Biologie de Synthèse plus forte que la Nature ? - Le Pommier (2011)
- Rapport de l'OPECST sur la Biologie de Synthèse (2012)

#### Webographie

- Biologie de synthèse : les faits - <http://www.biologie-de-synthese.fr/>
- Groupe français de biologie de garage - <http://www.lapaillasse.com/>
- Débat de l'OPECST sur les enjeux industriels et sociétaux de la biologie de synthèse - <http://www.assemblee-nationale.tv/chaines.html?media=2564&synchro=0>
- Compétition internationale iGEM (en anglais) - <http://www.iGEM.org/>

## EUROPE - ISRAËL : LES DEALS DU 9 FÉVRIER AU 16 FÉVRIER 2012

Acquiror name	Acquiror country code	Target name	Target country code	Deal type	Deal status	Deal value th EUR
1. LAURO 57	IT	EUTICALS SPA	IT	Institutional buy-out 100 %	Announced	300 000.00*
2. INSTITUTIONAL INVESTORS		VERNALIS PLC	GB	Acquisition 77 475 %	Pending - awaiting shareholder approval	81 556,71
3. NOVARTIS VENTURE FUND	CH	CELLADON CORPORATION	US	Minority stake unknown %	Completed	32 753,23
4. INVESCO ASSET MANAGEMENT LTD	GB	SPIN TRANSFER TECHNOLOGIES LLC	US	Minority stake unknown %	Completed	27 193,78
5. INVESTORS		ALGETA ASA	NO	Minority stake 2 355 %	Announced	18 864,30
6. OXFORD CAPITAL PARTNERS LTD	GB	OXITEC LTD	GB	Minority stake unknown %	Completed	9 543,16
7. CAIXA CAPITAL RISC SGEGR SA	ES	NLIFE THERAPEUTICS SL	ES	Minority stake unknown %	Completed	5 000,00
8. FA DIÈSE 2	FR	INNAVIRVAX SAS	FR	Minority stake unknown %	Completed	3 700,00
9. KDEV ONCOLOGY AB	SE	GLIGENE AB	SE	Minority stake 44 %	Completed	773,90
10. INNO-GENE SA	PL	CENTRUM BADAN DNA SP ZOO	PL	Acquisition 75.43 %	Announced	109,88
11. BECTON DICKINSON AND COMPANY	US	KIESTRA LAB AUTOMATION BV	NL	Acquisition 100 %	Completed	n.a.
12. FDS PHARMA LLP		SCIGEN ISRAEL LTD	IL	Acquisition 100 %	Completed	n.a.
13. OCKHAM DEVELOPMENT GROUP INC.	US	NEXUS ONCOLOGY LTD	GB	Acquisition 100 %	Completed	n.a.
14. BAYER HEALTHCARE AG	DE	KMG CHEMICALS INC.'S ANIMAL HEALTH BUSINESS	US	Acquisition 100 %	Announced	n.a.

## ON EN A PARLÉ CETTE SEMAINE

**Alzheimer - Appels à projets 2012.** Pour la huitième année consécutive, France Alzheimer lance le 20 février deux appels à projets pour l'attribution de financements à des équipes de recherche œuvrant dans le domaine des « sciences médicales » et « sciences humaines et sociales ». Plusieurs centaines de milliers d'euros de bourses financées en totalité par la générosité du public seront réparties entre les différents projets sélectionnés par les deux comités scientifiques France Alzheimer. En 2011, après avoir attribué 1 050 000 euros à 14 projets de recherche (11 en sciences médicales et 3 en sciences humaines), France Alzheimer ambitionne de maintenir la dotation globale de ses appels à projets pour 2012. Les projets sélectionnés en septembre prochain seront financés pendant au moins deux ans.

## WEBINAIRE EXPERT BIOTECH FINANCES

### LE PLUS COURT CHEMIN ENTRE LES EXPERTS ET LES LECTEURS DE BIOTECH FINANCES !

#### Avantages pour l'organisateur

➡ **PERFORMANCES**  
➡ **ECONOMIES**

- Forte visibilité sur internet et auprès de la communauté ciblée ;
- Actualisation et développement des bases de données ;
- Feedbacks clients/prospects/participants en temps réel ;
- Conquêtes clients ;
- Maîtrise des coûts et retours sur investissement ;
- Couverture géographique ;
- Enrichissement d'expérience ;
- Modernité, rapidité, facilité, économies d'usages ;
- Pas de déplacement : gain de temps.

#### Avantages pour les participants

➡ **GAIN DE TEMPS**  
➡ **EFFICACITÉ**

- Participation à distance (zéro déplacement) ;
- Inscription/présence confidentielles et sécurisées ;
- Connexion directe avec le speaker/expert ;
- Acquisition, renforcement de connaissances ;

Vous souhaitez suivre une présentation et connaître tous les potentiels et les performances de cette solution innovante ?

**Contact : Jacques-Bernard TASTE - [redaction@biotech-finances.com](mailto:redaction@biotech-finances.com) - tél. 09 80 08 51 45**



# WEBINAIRES PRO

La Websolution au service de vos développements stratégiques

http://www

Biotech Finances est une publication hebdomadaire des Editions Européennes de l'Innovation • **Directeur de la publication et de la rédaction:** Jacques-Bernard Taste • **E-mail:** [jbtaste@biotech-finances.com](mailto:jbtaste@biotech-finances.com) • **Rédaction:** Juliette Lemaignan, [jlemaignan@biotech-finances.com](mailto:jlemaignan@biotech-finances.com), H Ella, [HE@biotech-finances.com](mailto:HE@biotech-finances.com), Anne-Laure Languille, [allanguille@biotech-finances.com](mailto:allanguille@biotech-finances.com) • **Bureau Anglais:** Wina Gunn, [wgunn@biotech-finances.com](mailto:wgunn@biotech-finances.com), Steve Gunn, [sgunn@biotech-finances.com](mailto:sgunn@biotech-finances.com) • **Maquette:** [www.anfetamine.fr](http://www.anfetamine.fr) • **Société éditrice:** Editions Européennes de l'Innovation, au capital de 40 326 € • **Siège social:** 108 rue Bossuet - 69006 Lyon - France • **Tél.:** +33 (0)9 8008 51 45 • **Fax:** +33 (0)9 8008 51 46 • **RCS Lyon:** 480 764 398 • **Commission paritaire:** 0616 179205 • **ISSN:** 1298-9428 • **Prix du numéro:** 37 € • **Prix de l'abonnement annuel:** 1 170 € • **Site web:** <http://www.biotech-finances.com> • **Contact commercial et gestion des abonnements:** +33 (0)9 8008 51 45 • **Impression:** Dupli-Print - 2, rue Descartes - 95330 Domont