

SOMMAIRE

Billet bio

• Un nouveau défi informatique : le « big data »

..... p. 2

Partenariats

• Sensorion a l'oreille de l'Europe
« Il y a très peu de bonne recherche clinique dans le domaine des troubles vestibulaires. »

Ruth Anne Eatock

..... p. 3

• Imaxio reçoit 5,5 M€

« Le Staphylocoque aureus est à l'origine d'infections graves. »

David Wyllie

..... p. 4

Marchés

• Hybrigenics s'impose face à Dual-systems Biotech

« Hybrigenics renouvelle l'attention sur son activité de services dans le criblage Y2H. »

Emma Ulker

..... p. 5

Interview

• La modélisation heuristique au service de la recherche biomédicale

..... p. 6-7

Veille stratégique

• Les deals de la semaine écoulée en Europe et en Israël

..... p. 8

Partez à la découverte de la BioMap France 2013 :



Dernière heure

Bruxelles menace les JEI

Laisser les distorsions entre les États membres, le vœu pieu de Bruxelles pour la période 2014-2020 pourrait bien avoir un impact négatif fort sur les PME/biotechs françaises qui disposent du statut de jeune entreprise innovante (JEI). Jusqu'à présent jugées comme peu impactantes sur la concurrence et de ce fait protégées, les aides concédées aux JEI restent sous la souveraineté du gouvernement français qui peut les délivrer sans besoin d'autorisation préalable de la part de la Commission européenne. Un statut privilégié régi par le règlement « des minimis » qui concerne les subventions dédiées aux entreprises dont les montants sont inférieurs à 200 000 € sur trois ans. « Le règlement est appliqué depuis plus de cinq ans et a grandement simplifié le traitement des mesures d'aide d'un montant trop faible pour influencer sur la concurrence et les échanges sur le marché intérieur », indique la Commission qui devrait présenter dès l'automne les conclusions de sa consultation qui s'est étendue sur une petite année, entre juillet 2012 et mai 2013. « Parmi les principaux points qui sont attendus, le jugement de la nécessité ou non de modifier le seuil d'exonération (qui avait été doublé en 2007) semble avoir d'ores et déjà été tranché en faveur d'une stabilisation (au mieux) du plafond, à 200 000€ », complète Jean-Georges Fisher, directeur des opérations chez FRS Consulting. « Une aberration complète à l'heure où les budgets de R&D ne cessent de croître en Europe, atteignant pour certaines entreprises innovantes plus de la moitié des dépenses qu'elles engagent chaque année, avec des enveloppes de plusieurs millions d'euros. » Cette stagnation fera probablement la Une des annonces de Bruxelles sur la réforme cet automne. Parallèlement, plusieurs autres points moins voyants sont à surveiller de très près. Le premier concerne le potentiel changement de règles pour la typologie

des entreprises éligibles au statut « des minimis ». « Toutes les sociétés et leurs filiales peuvent aujourd'hui disposer de l'exonération. Deux ou trois entreprises sœurs peuvent ainsi bénéficier de 200 000 € sur trois ans chacune, ce qui fait en totalité 600 000 € sur la période pour le groupe. Les informations tendent à croire que le seuil des minimis de 200 000 € sur trois ans devrait s'apprécier non plus au niveau des entités juridiques mais au niveau du groupe. Cela veut donc dire que ces trois mêmes sociétés sœurs ne pourront plus bénéficier de 200 000€ chacune mais par exemple de 100 000, 75 000 et 25 000€. Ceci réduirait fortement l'effet de levier utilisé largement par les groupes



Jean-Georges Fisher

Plafonner l'exonération des minimis par groupe.

industriels », reprend Jean-Georges Fisher qui rebondit sur le dernier effet pervers de la réforme. « Dès l'an prochain, chaque État membre devra en outre constituer un registre central recensant les entreprises qui ont bénéficié des aides des minimis, avec leurs montants et leurs spécificités. » L'état français détiendra ainsi une liste complète des sociétés JEI de son territoire, qu'elle pourra transmettre sur demande à Bruxelles. Un premier pas vers l'harmonisation européenne de la fiscalité qui pèse comme une épée de Damoclès sur les firmes dont les mouvements inter-états suspicieux pourront être identifiés et analysés en un clic. Une globalisation à l'extrême qui efface un peu plus les spécificités de chaque pays, et ses prérogatives, et met en péril l'équilibre européen basé sur le particularisme, la culture et le modèle économique de chacun de ses territoires.

Un nouveau défi informatique : le « *big data* »

Nos aspirants bacheliers auraient pu s'interroger sur l'influence des technologies dans notre monde en pleine mutation : comment les technologies ont-elles transformé la génomique ? Cette science nouvelle, qui consiste à identifier l'enchaînement de nos gènes, s'est mise au diapason des avancées technologiques. En 2003, avec trois années d'avance sur les hypothèses initiales, était publiée la première séquence brute du génome humain. Aujourd'hui, 3 milliards de dollars et 10 ans plus tard, émerge une nouvelle génération de séquenceurs, plus rapides, plus précis et surtout moins chers. Avec ces nouveaux outils à haut débit, que tout un chacun peut acquérir, s'annonce

un déluge d'informations qui devrait emporter ceux qui ne sont pas prêts. Car cette approche *big data*, au-delà de la génomique, va influencer sur la découverte de nouveaux médicaments, l'examen clinique ainsi que sur la médecine, avec l'émergence de la médecine personnalisée. En effet, en séquençant un génome humain en quelques jours, ou une tumeur en quelques heures, on peut obtenir des informations spécifiques de cet individu ou de cette tumeur et les traiter au mieux, en fonction de ces informations. Cependant, les techniques de stockage et de calcul n'ont pas évolué au même rythme que les techniques de production des données, induisant un véritable déficit, d'où l'intérêt du « *Cloud* » qui offre la possibilité de

délocaliser et de mutualiser stockage et calcul. Aujourd'hui, se positionner sur le *big data* est hautement stratégique, comme l'a reconnu la ministre de l'Économie numérique qui voudrait créer une filière autour de cette thématique. Les entrepreneurs et les entreprises, qui n'ont pas attendu cette filière, existent déjà. Ils ont, certes, peut-être besoin de l'appui de la puissance publique pour soutenir leur développement mais de simplicité aussi. Si nous faisons preuve de pertinence et d'ingéniosité, peut-être devrions-nous rattraper notre retard par rapport à certains autres pays, car tout n'est pas joué et il reste beaucoup à inventer.

H. Ella

On en a parlé cette semaine

Ils vous attendent sur : Blog.biotech-finances.com

- **Oncologie** : **Sophie Chappuis**, CEO de Caviskills, évoque son *business model*. Elle vient d'obtenir une subvention de 300 K€ et cherche un financement de 1,2 M€.
- **Cardiologie** : **Jean-Claude Jelsch**, DG de CellProthera, songe fortement à la Bourse et part pour une levée de fonds de 15 M€.
- **Diagnostic** : **Loïc Maurel**, président du directoire de Diaxonhit, a trouvé une nouvelle source de valeur ajoutée pour son entreprise. Il va commercialiser en Europe le test AlloMap de surveillance du rejet après une greffe cardiaque, de la société californienne XDx.

Autorisation

Stentys (FR0010949404 – STNT), société de technologie médicale qui commercialise en Europe le seul stent autoapposant pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde, a reçu l'autorisation de son organisme notifié d'étendre les indications du stent autoapposant aux patients présentant des vaisseaux coniques, anévrismaux, ectasiques (dilatés) ou de très grand diamètre, ou des pontages coronariens. Les contre-indications telles que les occlusions totales chroniques ou les bifurcations du tronc commun ont également été levées. Grâce à ces évolutions, STENTYS pourra commercialiser son stent autoapposant sur de nouveaux segments de marché qui représentent environ 10 % des interventions coronariennes percutanées en Europe.

Brevets

BioAlliance Pharma (Euronext Paris - BIO), société d'innovation dédiée aux produits orphelins en cancérologie et aux produits de spécialité, a annoncé la délivrance de deux brevets par les Offices américain et japonais pour ses deux médicaments, Oravig® (miconazole dans le traitement de la candidose oropharyngée) et Sitavig® (acyclovir dans le traitement de l'herpès labial).

Avec ces deux nouveaux brevets, le portefeuille de BioAlliance Pharma comprend aujourd'hui 19 familles de brevets publiés et 285 brevets et demandes de brevets portant sur des technologies ou des produits innovants. Plus de 70 % du portefeuille est constitué de brevets délivrés protégeant les produits à long terme.

Mise sur le marché

Zonegran® (zonisamide) vient d'être autorisé par Swissmedic, l'Institut suisse en charge de l'homologation et de la surveillance des produits thérapeutiques, pour son utilisation en monothérapie dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes récemment diagnostiqués. Le zonisamide, médicament antiépileptique (MAE) de seconde génération présentant un large spectre de mécanismes d'action et une structure chimique différente de celle de tout autre médicament antiépileptique, a déjà fait ses preuves en tant que traitement adjuvant et en prise unique quotidienne. « *Dans cette optique, cette nouvelle possibilité d'utilisation du zonisamide est donc la garantie que les patients récemment diagnostiqués auront accès à ce traitement bien connu, qui leur sera présenté comme une option de première intention dans le cadre de leur accès aux soins* », a commenté le professeur Michel Baulac, directeur du département de neurologie de l'université Paris VI.

Sensorion a l'oreille de l'Europe

La Commission européenne va soutenir le programme de recherche collaboratif, de 1,1 M€, initié entre la biotech montpelliéraine Sensorion et son homologue néerlandaise Griffin Discoveries, sur les troubles de l'oreille interne, en versant une subvention de près de 450 K€. Déposé l'été dernier, le dossier vient d'être labellisé dans le cadre du programme Eurostars, un dispositif destiné aux projets de R&D biotech, cofinancé par la CE et les 33 pays membres d'Eureka. L'objet du consortium H4 Invest est d'élucider la fonction des récepteurs de l'histamine dans l'oreille interne, afin de développer un nouvel antagoniste dans ce domaine. Récemment identifiée comme une cible prometteuse dans le traitement de l'asthme et de la dermatite atopique, ce récepteur, couplé aux protéines G, aurait

frétiler avec des *deals* ponctuels, ciblés et emblématiques. « Citons par exemple les partenariats Roche/Inception Sciences et Sanofi/Audion Therapeutics, ou l'essai-mage ambitieux d'Autifony Therapeutics par GSK, complète le CEO qui souligne en parallèle « l'implication en cours du venture capital dans ce domaine, avec le méga-round de 38,6 M€ réalisé par Sofinnova et Sofinnova Ventures dans la société suisse Auris Médical au printemps dernier (1). »

Un round A courant 2014

Pour faire partie de ceux qui pèseront sur ce marché dans les cinq prochaines années, Sensorion a très vite opté pour l'ouverture de son capital auprès du *venture capital*, avec un tour d'amorçage conclu avec Inserm Transfert Initiative, suivi par un postamorçage dont le second volet a été bouclé, il y a quelques semaines, auprès des investisseurs historiques et du fonds InnoBio (CDC Entreprises/BPI) pour un total levé, depuis la création, de 3,8 M€. In fine, une petite dizaine d'actionnaires se partagent aujourd'hui le capital : ITI, InnoBio,

investissement pour ses investisseurs et de faire entrer le *cash* nécessaire au développement des secondes générations de molécules, adaptées aux évolutions d'un marché émergent qui se cherche encore.

Juliette Lemaignan

1 – Lire « Sofinnova mise en duo sur Auris Médical » dans le n° 591 de Bf du 22/04/2013

Sensorion Montpellier - 34

Banque

Société Générale (Montpellier)

Avocats, affaires courantes

Carre Droit (Nîmes)

Avocats, brevet

Icosa (Paris)

Avocats, PI

Icosa (Paris)

Cabinets de conseil (*business development*, brevets...)

EGYP (Paris), Inlex (Nantes)

Experts-comptables

Fabrega-Thomas (Nîmes)

Sociétés d'audit

Deloitte-Scacchi (Paris)

Relations presse

Inserm Transfert (Paris)

Communication

ML Com (La Varenne)

Autres (partenaires industriels, académiques, board...)

Griffin Discoveries (Pays-Bas), Palau Pharma (Espagne), Institut des Neurosciences-Inserm-Université (Montpellier), INRA (Montpellier), Inserm (Paris), Oseo/BPI (LR/Paris), Eurobiomed, Région Languedoc Roussillon, agglomérations (Montpellier, Nîmes)

“ Le marché de l'oreille interne est en pleine émergence dans le monde. ”



Laurent Nguyen

des propriétés phares pour soigner les déficits vestibulaires. « Caractérisés par l'apparition de symptômes invalidants tels que des crises de vertige, des troubles visuels et de l'équilibre, ces désordres, notamment représentés par la maladie de Ménière ou les neurites vestibulaires, ne font aujourd'hui malheureusement pas l'objet de traitements efficaces, alors qu'ils mettent de nombreuses personnes en situation de handicap, explique Laurent Nguyen, CEO de Sensorion. Le marché potentiel est immense mais encore en friche, avec toutefois des premiers signes préannonciateurs de l'engouement pharma à venir. » Parmi les étincelles, qui laissent entrevoir une belle croissance pour le segment de l'oreille interne, l'intérêt des laboratoires commence à

les scientifiques fondateurs, le CEO et quelques *business angels* spécialisés. « Un pool financier solide que nous voulons ouvrir sur l'extérieur dès l'an prochain, afin de lever les fonds qui seront nécessaires pour l'entrée de nos programmes en clinique, détaille Laurent Nguyen. Pour faire progresser nos trois molécules principales et enrichir notre pipe par des candidats médicaments de seconde génération, nous visons une enveloppe de l'ordre de 8 à 10 M€. » Pour convaincre de nouveaux investisseurs de suivre son aventure, le dirigeant met en avant son *business model* ouvert sur l'extérieur, avec le projet de trouver un partenaire pharmaceutique dès la fin de la phase IIa de son premier produit. Cette cession de droits permettrait d'assurer un retour sur

Regard croisé sur Sensorion



Prof. Ruth Anne Eatock, PhD - associate professor - Harvard Medical School and Eaton-Peabody Laboratory, Massachusetts Eye and Ear Infirmary (Boston, USA).

« Nous avons établi depuis quelques années un réseau de collaborations scientifiques avec un groupe de chercheurs travaillant sur les troubles vestibulaires notamment. Cette équipe semi-virtuelle a particulièrement rayonné autour des unités Inserm de Montpellier et principalement celle du professeur Christian Chabbert, qui a souhaité donner corps aux résultats scientifiques que nous avons obtenus en participant à la création de Sensorion.

Nous avons tous suivi le lancement de cette *start-up* avec intérêt car il y a très peu de bonne recherche clinique dans le domaine des troubles vestibulaires aujourd'hui dans le monde et ce malgré des besoins non satisfaits très importants et en forte croissance. Les troubles de l'oreille interne ont des impacts directs tant sur l'équilibre que sur la posture, ou bien sur d'autres points qui peuvent être critiques pour la socialisation des personnes malades.

Le principal atout de la technologie de Sensorion est d'être très sélective en visant des cibles particulières identifiées au préalable et accessibles avec des candidats médicaments de nouvelle génération. J'ai hâte de voir les premiers résultats cliniques qui émaneront du programme collaboratif Eurostars en cours. »

Imaxio reçoit 5,5 M€

La collaboration historique entre Imaxio et l'Institut Jenner (université d'Oxford, Royaume-Uni) vient de prendre un nouveau tournant avec l'obtention d'une subvention européenne dans le cadre du FP7. D'un montant de 5,5 M€, cette dernière concerne le projet « Bellerophon », orienté sur le développement d'un vaccin contre *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré), jusqu'en essai clinique de phase I. D'une durée de trois ans, la collaboration implique deux autres entités, l'European Vaccine Initiative, un groupement européen d'intérêt économique dédié au soutien de développement de vaccins, et Preclin Biosystems, une biotech suisse qui possède une plate-forme de tests précliniques *in vivo* pour l'identifi-

nous car les subventions délivrées par la Commission européenne prennent en charge la quasi-intégralité des dépenses engagées. »

3 M€ de chiffre d'affaires en 2013

Le véritable coup d'envoi du programme sera donné en septembre, avec la préparation des réactifs et du candidat vaccin, réalisée conjointement par Imaxio et par Jenner. « *Les tests précliniques seront ensuite dupliqués sur le site de Preclin, près de Lausanne, et dans les laboratoires de Jenner, pour plus de fiabilité et d'efficacité, complète Alexandre le Vert. Nous reprendrons dans la foulée le produit afin de réaliser l'étape de toxicologie réglementaire et de mettre au point le process de fabrication des lots cliniques. Au-delà de cette étape, les choses ne sont pas encore fixes, avec plusieurs options ouvertes en fonction des résultats que nous obtiendrons, et des intérêts industriels qui se présenteront à cette échéance.* » Si l'Institut Jenner se verra, quoi

de la grippe est un projet propre d'Imaxio, non encore partenarié. En parallèle à cette activité dans la santé humaine, Imaxio a avancé des pions dans la filière vétérinaire avec deux vaccins en développement, un en clinique dédié à l'immunocastration et un second prêt à entrer en préclinique contre la cryptosporidiose. Un portefeuille large qui a déjà démontré une certaine rentabilité, illustrée par les 3 M€ de revenus qu'Imaxio prévoit d'enregistrer cette année.

Juliette Lemaigen



Alexandre le Vert

Des dommages de plusieurs milliards de dollars par an dans le monde.

qu'il arrive, octroyer la réalisation de la phase clinique, Imaxio pourrait potentiellement récupérer les droits du composé afin de le pousser plus loin dans le développement. Ce nouveau programme viendrait ainsi compléter le pipeline de l'entreprise qui se compose aujourd'hui de deux composés sur le marché, dans les domaines de la maladie orpheline de Wilson et de la Leptospirose, et de trois programmes en cours de développement préclinique. Les deux premiers, axés sur la prévention de la Tuberculose et de la Malaria, sont investigués en partenariat avec l'Institut Jenner. Le troisième, en phase de recherche amont dans le domaine

cation et la validation de candidats thérapeutiques. La bactérie *S. aureus* est à l'origine d'infections graves chez l'humain, avec chaque année près de 16 000 décès en Europe et 19 000 aux États-Unis. Des études complémentaires ont montré que les dommages causés par cette bactérie coûtent au moins 380 millions d'euros par an en Europe, et plusieurs milliards de dollars aux États-Unis. « *L'Europe ayant intégré dans ses priorités la lutte contre les infections nosocomiales, il était naturel de faire appel au FP7 pour financer nos travaux, explique Alexandre le Vert, directeur général d'Imaxio. Ce type de projet est particulièrement intéressant pour*

qu'il arrive, octroyer la réalisation de la phase clinique, Imaxio pourrait potentiellement récupérer les droits du composé afin de le pousser plus loin dans le développement. Ce nouveau programme viendrait ainsi compléter le pipeline de l'entreprise qui se compose aujourd'hui de deux composés sur le marché, dans les domaines de la maladie orpheline de Wilson et de la Leptospirose, et de trois programmes en cours de développement préclinique. Les deux premiers, axés sur la prévention de la Tuberculose et de la Malaria, sont investigués en partenariat avec l'Institut Jenner. Le troisième, en phase de recherche amont dans le domaine

Imaxio Lyon - 69	
Banque	
Crédit Agricole Centre France LCL Société Générale	
Conseil juridique, affaires courantes	
Praxes Avocats, maître Jean-Louis Medus – Paris	
Conseil juridique, propriété intellectuelle	
Cabinet Regimbeau, Franck Tetaz – Lyon Cabinet Bird and Bird, maître Marc Schuler – Paris	
Expertise-comptable	
Cabinet Bousquet et Associés, Christophe Bertrand – Aurillac	
Commissaire aux comptes	
Jean-Pierre Gramet – Paris Cabinet Exco, François Verdier – Clermont-Ferrand	
Relations presse et communication	
Andrew Loyd & Associates, Céline Gonzalez – Paris	
Actionnaires	
Pradeyrol Développement Partenariats académiques Université d'Oxford – Institut Jenner USDA (United States Department of Agriculture)	

Regard croisé sur Imaxio



Dr David Wyllie, The Jenner Institute - University of Oxford

« *Le Staphylocoque aureus est à l'origine d'infections graves qui concernent des dizaines de milliers de patients chaque année, que ce soit à l'hôpital ou en ville. L'émergence de souches résistantes aux antibiotiques, comme le SARM (*S. aureus* résistant à la pénicilline), pose un véritable problème de santé publique dans le monde entier et représente un poids économique fort.*

Les derniers candidats vaccins en développement et les efforts de recherche dans ce domaine n'ont jusqu'à présent pas été concluants, avec des efficacités partielles, voire inefficaces dans certains cas. Adressé par différentes approches, dont des anticorps monoclonaux, le secteur est cependant en évolution et la technologie développée conjointement par Imaxio et le Jenner Institute pourrait peser dans les thérapies de demain dans le secteur.

Plusieurs incertitudes autour des mécanismes de protection contre ce staphylocoque devront cependant encore être levées pour obtenir un vaccin fiable, performant et délivrable à grande échelle. »

Hybrigenics s'impose face à Dualsystems Biotech

Le bon état de santé de sa filiale de services spécialisée dans l'étude des interactions entre protéines pour décrypter les mécanismes d'organismes vivants, a donné des ailes à Hybrigenics. La biopharma parisienne, qui suit un *business model* mixte, vient de racheter les activités de criblage double-hybride en levure (Y2H, pour « *yeast two-hybrid* ») auprès de son principal concurrent, le Suisse Dualsystems Biotech. Un marché de niche représentant quelques dizaines de millions d'euros dont Hybrigenics est l'un des seuls acteurs au monde. Cette opération lui permet d'ajouter à son portefeuille la clientèle de son rival en Allemagne, Europe de l'Est et Chine, territoires où elle souhaite développer ses prestations. Ce *deal*, dont les termes financiers n'ont pas été révélés, est entièrement autofi-

importance en sciences de la vie, pour un total de 2,4 millions de dollars. » Une actualité riche qui n'a pas tardé à se répercuter sur le chiffre d'affaires de la division qui a atteint 1,74 M€ au premier semestre 2013 en hausse de 8 % par rapport à l'an dernier. L'acquisition comprend également une technologie brevetée de criblage Y2H adaptée aux protéines membranaires et les catalogues de banques d'ADN de Dualsystems Biotech. Ceux-ci viennent compléter la banque d'Hybrigenics qui est désormais en mesure de proposer l'une des offres intégrées les plus larges en matière de cartes d'interactions entre protéines.

L'inécalcitol en piste dans la leucémie lymphoïde chronique

L'expansion des activités d'Hybrigenics Services pourrait devenir une des locomotives financières de la maison mère, qui est engagée dans le développement de l'inécalcitol, un agoniste des récepteurs de la vitamine D pour le traitement des maladies prolifératives. En effet, 50 % des bénéfices de la

de la prostate métastatique résistant à la castration, l'inécalcitol a obtenu un très bon profil de tolérance et une forte présomption d'efficacité dans une étude clinique de phase IIa en association avec la première ligne de chimiothérapie (Taxotere®). Hybrigenics aura besoin de confier à un partenaire la phase IIb dans le cancer de la prostate mais pourrait rester partie prenante d'une étude de phase III dans la LLC. « *Nous attendons les résultats de l'étude en cours dans la LLC, dans laquelle l'inécalcitol est administré en monothérapie, ce qui lui confère un maximum de valeur, pour recontacter les industriels avec lesquels nous sommes en contact régulier et, nous l'espérons, sceller à terme un accord de licence* », conclut Rémi Delansorne.

« Les très bons résultats ces derniers mois de notre activité de services nous ont placés en position de force.



Rémi Delansorne

nancé par la filiale. Les deux entreprises restent en bons termes et Dualsystems Biotech repart de son côté sur une autre technologie. « *Les très bons résultats ces derniers mois de notre activité de services nous ont placés en position de force par rapport à Dualsystems Biotech, notre principal concurrent sur le segment Y2H* », explique Rémi Delansorne, directeur général d'Hybrigenics, dont la filiale Hybrigenics Services est autonome depuis 2010. « *Nous avons décroché récemment plusieurs gros contrats, comme le projet FP7 AgedBrainSYSBIO dans la maladie d'Alzheimer, ce qui nous octroie des parts significatives du marché. Nous avons également renouvelé en 2012 un contrat triennal avec une société américaine de première*

filiale sont réinjectés dans les comptes d'Hybrigenics qui a opté pour l'intégration fiscale, et viennent contrebalancer une partie de ses pertes. Par ailleurs, Hybrigenics récolte de bons résultats cliniques et approche de la phase stratégique du *licencing-out*. L'essai de phase II de l'inécalcitol dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) délivrera des résultats complets sur environ quinze à vingt patients au quatrième trimestre 2013. Des données intermédiaires encourageantes sur cinq patients ayant déjà reçu au moins six mois de traitement oral quotidien viennent de sortir qui démontrent que l'inécalcitol seul a permis de stabiliser ou diminuer le nombre de lymphocytes cancéreux chez trois d'entre eux. Dans le cancer

Anne-Laure Languille

Hybrigenics

Paris - 75

Banque
Bryan Garnier & Co Le Crédit Lyonnais Entreprises Société Générale Securities Services
Audit
Ernst & Young Union fiduciaire de Paris
Conseil juridique, affaires courantes
Cabinet Id Est Avocats, Michel Jaccard, Lausanne Cabinet Jones Day, Renaud Bonnet – Paris Cabinet Christine Pfaudler – Paris
Conseil juridique, brevets
Cabinet Lavoix, Stéphanie Michiels – Paris
Création graphique, site Internet
Altéo, Cergy-Pontoise, Damien Gourdon
Relations publiques et communication financière
NewCap, Pierre Laurent et Julien Perez – Paris

Regard croisé sur Hybrigenics



Emma Ulker, analyste santé chez Edison Investment Research

« Bien que peu significative en termes capitalistiques, l'acquisition que vient de réaliser Hybrigenics lui permet d'accélérer sa stratégie de développement. L'entreprise est désormais en mesure de couvrir l'ensemble des principaux territoires où sont effectués les tests de criblage Y2H et d'offrir une palette de services plus complète avec l'intégration de la librairie de protéines de Dualsystems Biotech. Hybrigenics attend de cette opération un impact franc sur son chiffre d'affaires dans les 12 à 18 mois prochains. Cette annonce est aussi un moyen de renouveler l'attention sur son activité de services dans le criblage Y2H dont elle devient, via sa filiale, le principal représentant. D'autres sociétés vendent des kits ou des outils permettant de conduire ce type de criblage mais ne proposent pas une offre intégrée comme Hybrigenics. Pour assurer la suite de ses développements dans l'inécalcitol, l'entreprise, qui dispose de 2 M€ de trésorerie, devra de toute façon lever de nouveaux fonds, soit en tirant sur sa ligne de crédit auprès de Yorkville, soit par une voie alternative. Nous maintenons notre évaluation d'Hybrigenics à 26 M€ et celle de la division services à 7,2 M€ mais l'atteinte par la biopharma de son objectif de ventes annuelles établi à 4,4 M€ dans les deux ans conduira à un rehaussement de ces estimations. »

La modélisation heuristique au service de la recherche biomédicale

L'utilisation de modèles informatiques heuristiques, basés sur l'intuition et l'expérience, permettrait de lever certains des verrous scientifiques qui ralentissent l'avancée de la recherche et la mise sur le marché de médicaments innovants. C'est l'idée que défendent les cinq fondateurs de la société francilienne BMSystems qui développe la plate-forme de modélisation CADI™ (*computer assisted deductive integration*). Celle-ci, mise au point en 2002, n'utilise pas d'algorithmes mathématiques mais s'appuie sur le travail de biologistes intégrateurs assistés d'outils informatiques, suivant une approche heuristique. BMSystems vient d'obtenir la preuve de concept industrielle de sa plate-forme, dans le cadre d'une collaboration de recherche avec le CEA-iMETI (Institut des maladies émergentes et thérapies innovantes) qui a mis au jour de nouveaux mécanismes de dérégulation en cause dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Manuel Gea, cofondateur et directeur général de BMSystems, revient sur les circonstances de cette découverte scientifique et les nombreux potentiels de la technologie dans la recherche biomédicale.

Biotech finances : En quoi l'approche heuristique permettrait-elle d'apporter des solutions là où les modèles mathématiques ont échoué ?

Manuel Gea : La représentation cartésienne des mécanismes du vivant sur laquelle repose encore en grande partie la recherche biomédicale a montré ses limites. Le taux de succès des développements pharmaceutiques reste très faible, autour de 10 %, ce qui est préjudiciable et ne peut plus durer, surtout lorsque l'on sait qu'un candidat médicamenteusement nécessite 10 ans de recherche et entre 500 M€ et 1 Md€ d'investissement. Les chercheurs abordent la biologie comme un ensemble de systèmes compliqués face auxquels ils tentent de trouver des solutions mathématiques. Or la vie relève bien plus de systèmes complexes, intégratifs et non linéaires que les algorithmes ne permettent pas toujours de résoudre. Ce constat nécessite un changement urgent de paradigme dans lequel les outils informatiques heuristiques vont jouer un rôle important. Notre approche s'inspire en

partie d'un concept utilisé en sciences sociales, appelé la sémantique générale ou raisonnement par sélection négative d'hypothèses. Il consiste, devant un problème complexe, à chercher la solution en dehors de son cadre défini. Prenons l'exemple d'une situation connue de tous les jeunes parents. Parvenir à faire manger à son enfant un plat de spaghettis en sauce sans qu'il se

“



Manuel Gea

Les applications de la biologie des systèmes concernent l'ensemble des aires thérapeutiques.

”

tâche relève d'un problème complexe. Vous pourrez construire les meilleurs modèles mathématiques, faire appel aux cerveaux les plus brillants, vous ne trouverez pas de solutions. Car vous persistez dans la résolution du mauvais problème – éviter les projections de sauce – alors que la bonne question à se poser c'est comment ne pas tâcher le vêtement de l'enfant. En appliquant les principes de sémantique générale, vous comprenez qu'il faut contourner la difficulté en mettant un écran entre l'assiette et l'enfant et vous achetez un bavoir. Ce cas nous éloigne beaucoup du sujet mais il démontre bien la logique différente avec laquelle nous étudions les travaux de nos clients qui font appel à notre savoir-faire quand ils se trouvent dans une impasse au niveau de leurs investigations.

Biotech finances : Vous prétendez être les pionniers dans la biologie intégratrice. Quel est votre modèle d'affaires ?

Manuel Gea : Nous prenons soin de ne pas laisser à des intervenants extérieurs les moyens de mettre la main sur nos actifs, et ce dans le but de conserver le maximum de valeur. Nous sommes cinq fondateurs, dont le Dr François Iris à l'origine de notre plate-forme de modélisation heuristique CADI™, qui avons créé BMSystems en 2004 avec 3,2 M€. Nous nous étions rapprochés quelques années plus tôt, au sein du *think tank* Centrale Santé, dont je suis le fondateur, et où nous avons pu développer notre réflexion autour de la biologie intégrative. BMSystems a été profitable dès 2006

et nous ne souhaitons pas ouvrir le capital, dont nous sommes, avec les dirigeants, propriétaires. Notre technologie n'est pas ouverte au *licencing* ni à la mise à disposition de nos clients. Ainsi, nous travaillons pour la moitié de notre activité dans le cadre de collaborations qui conduisent à des valorisations sous forme de licence ou création de *spin-off*, et pour l'autre moitié dans les termes de la recherche sous contrat. Dans l'un ou l'autre cas nous aidons les entreprises ou institutions des sciences du vivant à trouver des solutions à des situations de blocage. Dans le cas particulier de la santé, nous sommes capables par exemple de déterminer avant l'entrée chez l'homme l'échec probable d'une molécule. Nous pensons ainsi pouvoir accélérer considérablement les étapes de R&D des pharmas.

Biotech finances : Vous avez démarré en 2004 un projet collaboratif avec le CEA qui vous a permis de faire la preuve de concept industrielle de votre plate-forme. Dans quelles circonstances est née cette alliance ?

Manuel Gea : En 2003, nous avons décidé de réaliser sur nos fonds propres le premier modèle heuristique *in silico* d'une maladie humaine complexe, de type Creutzfeldt-Jakob. Nous avons choisi cette pathologie parce que ses mécanismes chez l'animal et chez l'homme sont similaires et parce que c'est un cas d'école dans les maladies neurodégénératives. Il nous fallait un partenaire pour valider notre approche et nous nous sommes tournés vers le CEA, qui était déjà à cette époque le centre d'excellence reconnu dans le domaine des maladies à prions. C'est d'ailleurs le CEA qui a mis au point le test le plus performant de dépistage de la maladie de la vache folle. Très rapidement, le CEA a accepté de financer ce projet collaboratif long terme, avec une part de risque très importante, pour valider notre modèle CADI™. De surcroît, nous n'étions pas connus à l'époque. Enfin, fait rare qui ne serait peut-être plus possible aujourd'hui, nous n'avions signé aucun accord formel, décidant simplement d'avancer ensemble si les recherches aboutissaient.

Biotech finances : Quelles avancées avez-vous mis au jour ?

Manuel Gea : Dans la maladie de Creutzfeldt-Jacob l'approche traditionnelle consistait à s'intéresser uniquement à l'action du prion sur les neurones. Or les neurones ne représentent environ que 50 % du volume du cerveau. Nous sommes partis de l'hypothèse inverse, cherchant la solution dans la matière autour des neurones et c'est cette voie que nous avons investiguée. Avec le CEA, nous avons analysé les prédictions de notre modèle CADI™ sur les fonctions cérébrales retenues, qui prédisait une dérégulation possible de certaines protéines composantes du cytosquelette cellulaire (celles qui jouent un rôle clé dans la liaison du réseau d'actine à la membrane de la cellule) tout comme de certaines enzymes décrites

particulière qui était anormalement élevée chez les animaux infectés et qui favorisait la diffusion de petites molécules entre les cellules. Des essais de molécules à activité anticonnexine ont été entrepris pour contrer ce phénomène de diffusion. Des résultats originaux ont alors été obtenus, justifiant une protection intellectuelle par brevet, en 2008, qui vient d'être délivrée au niveau européen.

Biotech finances : Le projet a abouti à la création d'une start-up. Quelle application va être développée ?

Manuel Gea : Les molécules anticonnexines qui ont été identifiées potentialisent l'effet des psychotropes tels que les antidépresseurs et les anxiolytiques. Le CEA a en effet passé en revue la plupart des médicaments psychotropes et découvert que ces molécules

permettaient de baisser les doses de 5 à 20 fois pour un même effet thérapeutique. Nous pensons que les effets secondaires parfois très handicapants de ces médicaments pourraient ainsi être atténués. C'est cette découverte qui a fait l'objet de dépôt de brevet dont nous sommes

copropriétaires avec le CEA, et qui sert de support à l'essai d'une jeune entreprise par le CEA.

Biotech finances : Quels autres débouchés pourrez-vous toucher ?

Manuel Gea : La même démarche de recherche pourrait s'appliquer à de nombreux champs dans les maladies neurodégénératives et la psychiatrie. Parmi les plus gros marchés visés, nous travaillons sur la maladie d'Alzheimer pour laquelle un modèle CADI™ décrit trois mécanismes causaux qui ne sont pas les deux « pensées dominantes » du moment, et sur la maladie de Parkinson pour laquelle nous avons un modèle CADI™ descriptif d'une

stratégie thérapeutique inédite combinant deux produits donnés, à des moments différents, et dont la preuve de concept scientifique pourra, compte tenu de leur profil de risque exceptionnel, être testée directement sur l'homme. Au total, nous conduisons une quinzaine de programmes dans huit aires thérapeutiques différentes, à des stades plus ou moins avancés. En oncologie, notre approche consiste à dire qu'il ne faut pas seulement se concentrer sur les tumeurs solides composées de plusieurs éléments aux mécanismes différents mais empêcher l'apparition des métastases en isolant la tumeur des tissus sains avec des « coques ».

Biotech finances : Après dix ans de développement, quelle suite envisagez-vous pour BMSystems ?

Manuel Gea : Paradoxalement, nous marchons à contre-cycle du reste de l'industrie pharmaceutique, c'est-à-dire que nous réussissons à imposer notre façon de penser quand les lignes bougent dans un secteur donné. C'est le cas aujourd'hui dans les maladies neurodégénératives et psychiatriques, un marché global colossal en pleine transformation. Nous avons donc fait des maladies du système nerveux central et périphérique un axe de recherche prioritaire et estimons pouvoir gagner 40 % de parts du marché de la biologie des systèmes, où notre crédibilité vient d'être renforcée grâce aux avancées réalisées avec le CEA. Dans les autres aires thérapeutiques, nous travaillons pour reproduire le succès avec des partenaires en oncologie, immunologie, dermatologie, métabolisme et biotech industrielle. Avec cet objectif de devenir à long terme un *leader* mondial de la biologie intégrée.

Propos recueillis par
Anne-Laure Languille

“ Nous réussissons à imposer notre façon de penser quand les lignes bougent. ”



Manuel Gea

comme intervenant dans la plasticité synaptique et la mémoire. Les résultats expérimentaux du CEA dans des modèles de maladie à prions de la souris ont permis de montrer l'augmentation d'une des protéines identifiées, *a priori*, ainsi que l'absence de régulation de l'activité d'une autre enzyme (sérine racémase). Nous avons alors intégré ces nouvelles données et recompilé l'ensemble pour aboutir à un nouveau modèle prédisant l'intervention des astrocytes et suggérant l'implication d'autres protéines transmembranaires, appelées connexines, permettant de transmettre des molécules entre les cellules. Au final, nous avons identifié une connexine

Le CEA valorise à plein régime

La *start-up* qui a vu le jour au terme du projet partenarial avec BMSystems est la 19^e *spin-off* en sciences du vivant du CEA depuis 1984, sur un total de 180 essaimage, tous secteurs confondus. Pierre Chagvardieff, représentant du CEA dans le pôle de compétitivité Medicen Paris Région, se félicite du succès de la collaboration qui a été rendue possible grâce à la dynamique partenariale créée par le pôle francilien. Elle démontre que l'organisme de recherche, tout en étant à la pointe dans ses secteurs de spécialité en biologie, notamment l'innovation thérapeutique et diagnostique, dont l'imagerie biomédicale, les bioénergies ou la radiobiologie/toxicologie, garde une politique d'ouverture avec son environnement proche et en particulier avec les PME innovantes. Historiquement actif dans la valorisation de ses travaux de recherche, le CEA renforce ses actions en ce sens, encouragé par ses autorités de tutelle ministérielles qui voient dans l'accélération du transfert de technologies le moyen de déployer l'innovation et de contribuer à la réindustrialisation de la France. « La valorisation est au cœur des préoccupations du CEA, commente Pierre Chagvardieff. Nous souhaitons continuer et réaffirmer notre mission de transférer la recherche vers l'industrie. »

LES DEALS DE LA SEMAINE ÉCOULÉE EN EUROPE ET EN ISRAËL

Acquiror name	Acquiror country code	Target name	Target country code	Deal type	Deal status	Deal value th EUR	
1		AMARIN CORPORATION PLC	GB	Minority stake 12,585 %	Announced	100 815,17*	
2		PROSENSA HOLDING BV	NL	Initial public offering 20,293 % on Nasdaq Global Market	Completed	69 921,76	
3		SANOFI SA	FR	Minority stake 0,061 %	Announced	62 750,00*	
4	GRUPE GRIMAUD LA CORBIÈRE SA	FR	VALNEVA SE	FR	Minority stake 27,778 %	Completed	40 188,00
5		CARDIO3 BIOSCIENCES SA	BE	Initial public offering 22,553 % on Euronext Brussels and Paris	Completed	23 002,00	
6	INDEX VENTURE MANAGEMENT SA	CH	ONCOETHIX SA	CH	Minority stake unknown %	Completed	14 533,14
7	EMPLOYEES		UNIQUIRE BV	NL	Minority stake unknown %	Completed	14 100,00
8	CHIESI FARMACEUTICI SPA	IT	UNIQUIRE BV	NL	Minority stake unknown %	Completed	14 000,00
9		MEDICALGORITHMICS SA	PL	Minority stake 5,547 %	Completed	3 064,08*	
10		ENZYMATICA AB	SE	Minority stake 5,261 %	Completed	2 813,78*	
11	SZUMOWSKI INVESTMENTS SP KA	PL	MEDICALGORITHMICS SA	PL	Minority stake 4,267 %	Completed	2 425,97
12		INSULINE MEDICAL LTD	IL	Minority stake 4,872 %	Completed	1 706,82	
13		VERNALIS PLC	GB	Minority stake 0,694 %	Completed	1 403,96*	
14	GE HEALTHCARE FINANCIAL SERVICES INC.	US	BIOCEP LTD	IL	Minority stake unknown %	Completed	1 165,63*
15	INVESTORS		ADVANCED ONCOTHERAPY PLC	GB	Minority stake 4,155 %	Announced	581,28
16		RUBICON LIFE SCIENCE AB	SE	Minority stake 21,159 %	Completed	512,50	
17	DANIEL STENSIÖ AB	SE	CONPHARM AB	SE	Minority stake 5,007 %	Completed	52,40*
18	SHAREHOLDERS	ES	GADEA GRUPO FARMACÉUTICO SL	ES	Minority stake 9,73 %	Completed	n.a.
19	PONTIFAX LTD	IL	HEADSENSE MEDICAL LTD	IL	Minority stake unknown %	Completed	n.a.
20	LEICA BIOSYSTEMS NEWCASTLE LTD	GB	KREATECH BIOTECHNOLOGY BV	NL	Acquisition 100 %	Completed	n.a.

BIOTECHFINANCES

Strategic information for bio-industry decision makers and investors

Passez à la vitesse blog avec BIOTECH FINANCES sur <http://blog.biotech-finances.com/>

BIOTECHFINANCES

- + L'offre papier (44 numéros imprimés)
- + L'offre web toute l'information en ligne
- + L'offre mobile partout pour vous
- + 11 ans d'archives accessibles directement
- + La BioMap France 2013

Je choisis l'abonnement (TVA 2,10 %)

Tarif NORMAL 1 licence : 1 170,00 € TTC

- . 3 licences : 2 240,00 € TTC (pu remisé 746,66 € TTC)
- . 5 licences : 3 510,00 € TTC (pu remisé 702,00 € TTC)

Tarif START-UP (- de 3 ans) 1 licence : 586,00 € TTC

- . 3 licences : 1 054,80 € TTC (pu remisé 351,16 € TTC)

Bulletin d'abonnement

Oui, je souhaite m'abonner à l'offre (reporter le tarif sélectionné)

La lettre Biotech Finances + la BioMap France 2013 + l'offre web + l'offre mobile + l'accès intégral aux archives (11 ans)
Je règle..... € TTC pour un an (reporter le tarif sélectionné)

- A réception de facture
- Par chèque à l'ordre de Biotech finances EEI
- Par virement bancaire à réception de facture et du rib
- Par carte bancaire (remplir les informations d'identification de CB ci-dessous)

Carte Bancaire Visa Mastercard
N° : Expire fin : /

Je note les derniers chiffres figurant au dos de ma carte, près de ma signature :
Date et signature obligatoires :

Nom Prénom
Société Fonction
Adresse
Cp Ville
Téléphone
Mail

A renvoyer à BIOTECHFINANCES 108 rue Bossuet 69006 Lyon par mail à abonnement@biotech-finances.com - par fax au 09 80 08 51 46

Biotech finances est une lettre hebdomadaire imprimée et en ligne publiée par les Editions Européennes de l'Innovation • **Directeur de la publication et Rédacteur en chef** : Jacques-Bernard Taste – jbtaste@biotech-finances.com • **Rédaction** : Juliette Lemaigen – jlemaigen@biotech-finances.com ; H Ella – hella@biotech-finances.com ; Anne-Laure Languille – allanguille@biotech-finances.com • **Chargée de mission BioMap** : Tatevik Avetisyan • **Office manager** : Jeanne Urvoy • **Maquette** : Anne-Laure Perret - www.annelaure-p.com • **Société Editrice** : Editions Européennes de l'Innovation, au capital de 40 326€ • **Siège Social** : 108 rue Bossuet, 69006 Lyon France • **Tél.** + 33 (0) 980 08 51 45 • **Fax.** +33 (0) 980 08 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 € (44 n° / an) • **Site web** : www.biotech-finances.com • **Publicité** : + 33 (0) 980 08 51 45 • **Imprimeur** : Dupli-Print 2 rue Descartes, 95330 Domont.