

ÉDITO

Nous vivons une époque formidable !

Encore peu connu il y a cinq ans, le microbiote révèle toute son importance, on ne compte plus les publications scientifiques ni les congrès sur le sujet au niveau international. Citons pourtant celui que prépare AdebioTech le 20 juin prochain à Biocitech avec Joël Doré, responsable de l'unité de recherche Microbiome Nutrition Santé humaine et animale et directeur scientifique de la plateforme MetaGenoPolis à l'INRA de Jouy en Josas (Institut Micalis). Il connaît lui aussi une certaine notoriété : fin 2017, lui ont été décernés non seulement le Grand Prix INRA de la recherche agronomique récompensant l'ensemble de sa carrière mais aussi le Prix de la Fondation Marcel Dassault pour ses recherches sur les maladies mentales, en particulier sur le lien entre microbiote et autisme, en collaboration avec le Dr Marion Leboyer (FondaMental).

Joël Doré est à l'origine de la création de la société Maat Pharma dont il est le conseil scientifique, et également, en 2012, dans une moindre mesure, aux côtés de Dusko Ehrlich (INRA Jouy) et Per Bork (EMBL Heidelberg), de la société Enterome Bioscience qui est un partenaire privilégié de MetaGenoPolis. Enterome développe des médicaments et des biomarqueurs pour le diagnostic de maladies chroniques liées à des anomalies de la composition bactérienne de l'intestin (maladies métaboliques et inflammatoires intestinales). La société Enterome, dirigée par Pierre Bélichard, utilise la technologie initialement développée à l'Inra. Après avoir reçu au démarrage le soutien financier du fonds *Health for* >> suite page 2

TRIBUNE LIBRE

Premier closing du nouveau fonds Truffle BioMedTech, dédié aux dispositifs médicaux et aux biotechnologies

Truffle Capital a réalisé le premier closing à 85 M€ de son nouveau fonds institutionnel Truffle BioMedTech. Acteur majeur du capital-risque en France dans le domaine de la médecine interventionnelle, des bioprothèses connectées et des biotechnologies, Truffle Capital a su conquérir la confiance d'investisseurs de renom qui partagent sa vision.

Le modèle différencié d'entrepreneur-investisseur de Truffle Capital a fait ses preuves, comme en témoignent les succès récents de Vexim, Carmat, Symetis, Pharnext, Carbios ou Abivax, co-fondés ou fondés par Truffle Capital aux côtés d'équipes de management et de recherche exceptionnelles.

Après avoir sélectionné et fait l'acquisition de découvertes majeures dans les meilleures universités nord-américaines et européennes, Truffle BioMedTech va créer - en France - des start-up ayant chacune le potentiel de devenir leader mondial grâce à un dispositif médical, un médicament, ou un produit de santé disruptif, qui change la vie.

Truffle Capital rassemble pour chaque start-up des équipes de R&D ambitieuses, un management expérimenté et des coinvestisseurs pour favoriser la croissance des entreprises jusqu'à des stades cliniques, industriels et commerciaux avancés. 20 entreprises de BioMedtech ont été financées par les fonds précédents de Truffle Capital, dont 10 ont été cotées en bourse et 3 ont été vendues.

Dès le closing de ce nouveau fonds, Truffle Capital a créé en France et financé 3 entreprises : HoliStik Médical, présidée par Antoine Pau, Partner ; ArteDrone, présidée par Alain Chevallier, Partner ; et Nanosive que je préside. Au total, une douzaine d'entreprises pourraient être financées par ce nouveau fonds pour lequel nous envisageons de lever 200M€ en 2018.

En restant fidèles à notre business model d'entrepreneurs-investisseurs, nous privilégions désormais pour nos levées de fonds des investisseurs institutionnels, des corporate et des family offices, européens et asiatiques, tout en maintenant nos fonds destinés aux investisseurs individuels souhaitant bénéficier d'incitations fiscales.

Truffle Capital a également réalisé le premier closing du Fonds Truffle Financial Innovation, dédié aux Fintechs & Insurtechs et a été sélectionné par le FRR pour gérer un fonds dédié.

■ DR PHILIPPE POULETTY
COFONDATEUR ET DIRECTEUR GÉNÉRAL
DE TRUFFLE CAPITAL



SOMMAIRE

PORTRAIT	3
Medical Ody Sight : une appli pour le suivi des maculopathies chroniques	
INTERVIEW	4-5-6
Amaury Martin, directeur de l'Institut Carnot Curie Cancer	
BOURSE ILS BOUGENT	5
TECHNO	7
Des pesticides verts en élaborations	
PROSPECTIVE	8-9
À l'ère des biosimilaires, la Chine monte en gamme et vise l'Europe	
INTERVIEW	10-11
Caroline Bonnefoy, inspectrice pédagogique régionale biotechnologies, biochimie, biologie	
RENDEZ-VOUS	12
LE LIVRE DE LA SEMAINE	

Biom'Up, société spécialiste de l'hémostase chirurgicale, a obtenu l'approbation de la FDA pour la mise sur le marché de son produit phare HEMOBLAST™ Bellows, avec 7 mois d'avance sur le calendrier anticipé. Ce produit hémostatique « best-in-class » destiné à maîtriser les saignements dans le cadre d'opérations chirurgicales devient accessible aux chirurgiens américains. L'approbation de la FDA s'appuie notamment sur les résultats intermédiaires très favorables d'une étude menée auprès de 412 patients admis en chirurgies cardio-thoracique, abdominale ou orthopédique (membres inférieurs) : 93 % d'efficacité à 6 minutes, 74% d'efficacité pour le produit « contrôle ». Les membres du Comité indépendant (IDMC) ont unanimement recommandé d'anticiper la clôture de l'étude et d'engager une soumission plus rapide du dossier. Les États-Unis représentent un marché estimé à environ 920 M\$.

Orchard Therapeutics a signé un accord stratégique de fabrication avec Yposkesi, un des leaders dans la fabrication de produits de thérapie génique et cellulaire. Dans le cadre de cet accord, Yposkesi produira des lots de vecteurs lentiviraux pour répondre aux besoins d'Orchard en matière d'essais cliniques sur les déficits immunitaires primaires, y compris la maladie granulomateuse chronique liée au chromosome X (X-CGD). Les programmes de la biotech londonienne utilisent des cellules souches hématopoïétiques autologues afin de restaurer la fonction génique normale dans le cadre de troubles héréditaires graves et potentiellement mortels.

Alors que l'épidémie de grippe a démarré dans l'hémisphère nord et qu'il lui est imputé en moyenne 9 000 décès par an en France, la surveillance active de la maladie et de son impact constitue un enjeu de santé publique important. Forte de ses compétences en collecte et analyse en temps réel des données de santé, **OpenHealth Company** va assurer la coordination d'un réseau mondial de surveillance de la grippe pour le *Global Influenza Hospital Surveillance Network* (GIHSN).

Sanofi s'allie à BIOASTER pour améliorer la recherche de candidats vaccins de nouvelle génération

Sanofi et son entité mondiale vaccins Sanofi Pasteur ont conclu une alliance avec l'institut français de recherche technologique en microbiologie BIOASTER, dans le but d'améliorer la prédiction de l'innocuité et de l'immunogénicité des nouveaux candidats vaccins comportant un adjuvant. Le programme de recherche collaborative MOSAIC (MOlecular Signatures of Adjuvanted vacCine Candidates) utilisera une approche translationnelle pour étudier les signatures moléculaires des candidats vaccins adjuvés, grâce à la biologie des systèmes faisant appel aux techniques « multi-omiques ». Ce projet a pour objectif d'étudier l'effet de différents adjuvants associés à un antigène, d'identifier les signatures communes à tous les types d'adjuvants et les signatures particulières à chaque type, de décrypter le mode d'action des tout nouveaux adjuvants, et d'évaluer la capacité des espèces précliniques à prédire les réactions chez les humains. Grâce à ce partenariat avec Bioaster, il sera désormais possible d'amener la compréhension de ces mécanismes d'actions à un niveau de granularité et de précision moléculaire et cellulaire qu'il n'était pas possible d'atteindre jusqu'à présent et de sélectionner les candidats vaccins les plus prometteurs à des phases très précoces du processus de développement. « *Le niveau de maturité actuel des techniques OMIQUES à haut débit et des systèmes de gestion des données permet de passer plus vite des études précliniques aux essais cliniques en population* » a précisé Jacques Volckmann, Docteur en pharmacie, Vice-Président de Sanofi Pasteur. ■ AF

Pierre Fabre et Boston Pharmaceuticals : un accord de licence internationale

Pierre Fabre Pharmaceuticals and Boston Pharmaceuticals Inc. ont conclu un accord de licence mondiale pour F17727, l'inhibiteur du canal potassique sélectif de Pierre Fabre. Ce partenaire stratégique pourra assurer l'avancée de ce composé prometteur au bénéfice des patients, alors que Pierre Fabre a décidé de ne plus se focaliser sur la cardiologie, ni en terme de R&D ni sur le plan commercial, comme l'a déclaré Frédéric Duchesne, son président & CEO. F17727 est une petite molécule à l'état de développement préclinique final pour un traitement potentiel de la fibrillation atriale (AF). Selon les termes de l'accord, Pierre Fabre attribue à Boston Pharmaceuticals les droits exclusifs pour le développement, la fabrication et la commercialisation du F17727, le septième produit de son pipeline. Les termes financiers de l'accord n'ont pas été révélés. ■ AF

É D I T O (suite de la page 1)

Life de Seventure Partners et vient de lever 32 M€ auprès de BMS (Bristol Myers Squibb) dans le domaine de l'immuno-oncologie. Un champ prometteur pour des laboratoires pharmaceutiques.

Microbiote encore. Da Volterra, une entreprise de biotechnologie dirigée par Florence Séjourné, a annoncé le 16 janvier la publication des résultats « révolutionnaires » d'un essai clinique de phase 1 du produit DAV132, développé pour la protection du microbiote intestinal des perturbations induites par les antibiotiques. « *Les résultats publiés dans le Journal of Infectious Diseases montrent de manière très encourageante qu'il est possible d'utiliser les antibiotiques tout en évitant la perturbation du microbiote qu'ils provoquent* ».

Florence Séjourné est membre de l'Alliance Beam qui lutte contre la résistance aux antibiotiques. Selon le communiqué, les résultats de l'essai démontrent que DAV132, du charbon de bois actif avec une formulation

novatrice, est capable de capturer très efficacement les résidus d'antibiotiques dans le côlon et de réduire leur concentration à des niveaux extrêmement bas. DAV132 réduit de plus de 99% l'exposition du microbiote intestinal à la moxifloxacine, l'antibiotique utilisé dans cet essai clinique. Il protège la diversité du microbiote à 97,8% durant les antibiothérapies.

Membre lui aussi de l'Alliance Beam, Jérôme Gabard, le PDG de Pherecydes Pharma utilise la phagothérapie pour lutter contre les maladies infectieuses. C'est la première entreprise à avoir démarré un essai multicentrique européen, selon les normes pharmaceutiques et cliniques occidentales, pour évaluer la phagothérapie sur les infections des brûlures. La société vient de lever 8,7 M€. Une année 2018 qui démarre sous de bons auspices pour la R&D et les entreprises françaises.

■ THÉRÈSE BOUVERET

RÉDACTRICE EN CHEF DE BIOTECH.INFO 3.0

Medical Ody Sight : une appli pour le suivi des maculopathies chroniques

La start-up TILAK Healthcare lance son premier jeu vidéo médical, OdySight, conçu avec des médecins et des spécialistes du divertissement digital.

Un smartphone en main, vous fixez le centre de l'écran en tenant l'appareil à la verticale, à une distance de 40 cm, avec une bonne luminosité ambiante. Conditions pour que l'algorithme de calcul embarqué donne une réponse fiable. Vous pouvez tester en quelques minutes, grâce à trois modèles OdySight inspirés des modèles standard, votre acuité visuelle de près (E de Tumbling), la sensibilité aux contrastes (C de Landolt) ou encore la présence ou l'évolution de scotomes, ou métamorphopsies, caractéristiques de la DMLA, dégénérescence maculaire liée à l'âge (test de la grille d'Amsler).

Le Pr José-Alain Sahel, fondateur de l'Institut de la Vision, et chef de service du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts a eu l'idée de cette application pour le suivi à distance des maladies de la macula. La DMLA ou la rétinopathie diabétique nécessitent un suivi très rapproché afin que l'ophtalmologiste puisse mettre en place un traitement le plus rapidement possible. « Les causes d'échec des thérapies s'expliquent en partie parce que la prise en charge est insuffisante, même si les outils existent » déclare **José-Alain Sahel**. « Faire entrer le concept de jeu dans le suivi des personnes atteintes de maladies chroniques avec un outil qui aura une fiabilité médicale établie, proche de celle des tests effectués dans les cabinets d'ophtalmologie, permet de suivre de plus près les patients qui en ont le plus besoin » précise-t-il.

Outre le dépistage, le cœur de l'application est un puzzle numérique et évolutif en 3 étapes conçu sur le principe des *serious game* avec un graphisme soigné. Le scénario ? Il faut aider IRIS à reconstruire son monde via une lentille qui va parfois perdre en énergie : pour la recharger, il y a un test médical à valider. La progression dans le jeu n'est possible que si le joueur complète les puzzles et tests médicaux, à chaque niveau.

Le jeu sera accessible sur prescription médicale. Le médecin va paramétrer la fréquence des tests et dispose d'un tableau de bord lui permettant de suivre en temps réel l'évolution

du patient et de lui fixer un rendez-vous dès qu'il constate une dégradation de son état visuel. Le jeu va analyser le comportement du joueur et repérer des anomalies. « Le jeu est intéressant, nous essayons de créer une forme d'accoutumance pour rendre le traitement plus agréable, plus fiable » indique **E. Gasser**, ex-producteur de jeux vidéo, directeur de studio chez Gameloft, qui a co-fondé la société Tilak en 2016 avec le Pr J.-A. Sahel, le Dr Jean-François Girmens, ophtalmologiste aux 15-20, et Emmanuel Gutman, DG de StreetLab.

Validation clinique

« Nous démarrons l'étude clinique TIL-001 début 2018 sur des patients volontaires : 60 patients présentant des acuités visuelles entre 1/10 et 10/10 » annonce-t-il. Au cours de cet essai clinique mené avec les Quinze-Vingts et le CRO Medpass International. « L'application certifiée dispositif médical (de catégorie 1) devrait obtenir le marquage CE en mars 2018. Le lancement commercial aura lieu en septembre 2018 aux Etats-Unis et en Europe » prévoit E. Gasser.

L'entreprise a levé 2,5 M€ auprès d'Ibionext. Une deuxième levée de fonds est prévue début 2018 pour adapter le modèle à plusieurs pathologies. Un deuxième essai clinique destiné à mesurer les bienfaits socio-économiques d'OdySight sera mené aussi afin d'obtenir un agrément de la HAS (Haute Autorité de Santé) pour le remboursement de la souscription à l'appli.

■ THÉRÈSE BOUVERET

FICHE D'IDENTITÉ

SOCIÉTÉ : Tilak Healthcare

OBJET : développer une nouvelle forme de médecine digitale avec des jeux vidéo

LIEU : Passage de l'Innovation, Paris 12^{ème}

EFFECTIF : 11 personnes en septembre 2017

FINANCEMENT : 2,5 M€ levés auprès Ibionext

CONTACT : Edouard Gasser, DG
egasser@tilakhealthcare.com

SITE : www.tilakhealthcare.com

EN BREF

Mobidiag, société de biotechnologie franco-finlandaise, lance une solution automatisée pour des tests ciblés et syndromiques de détection de maladies infectieuses afin de limiter l'utilisation systématique d'antibiotiques. Novodiag®, cette nouvelle solution de diagnostic moléculaire, permet l'analyse directe d'un échantillon de patient déposé dans une cartouche à usage unique et fournit des résultats détaillés en une heure ou plus. Le processus optimisé permet notamment de dépister l'antibiorésistance et d'adapter la prise en charge de l'infection. Distribué auprès des laboratoires d'analyses médicales, Novodiag est adapté aux faibles volumes et aux besoins en tests à la demande.

Global Bioenergies et Clariant, un des leaders mondiaux des produits chimiques de spécialité, ont révélé le développement d'un nouveau polymère bio-sourcé dérivé de l'isobutène renouvelable, qui entrera dans la composition de crèmes et lotions cosmétiques. Développé à partir d'isobutène produit sur base sucre de GBE, le nouvel ingrédient de Clariant est un modificateur de rhéologie, qui influence la viscosité de la formulation et permet d'obtenir une texture et des propriétés sensorielles spécifiques pour les crèmes et lotions. Il contient plus de 50 % de carbone renouvelable. Il est actuellement produit à petite échelle dans le démonstrateur industriel de GBE à Leuna, en Allemagne.

Acticor Biotech, a réalisé une augmentation de capital de 1,7 M€ avec l'entrée au capital du fonds d'investissement Primer Capital aux côtés des investisseurs historiques de la société (Anaxago, CapDecisif Management) et des investisseurs privés ; s'y ajoute un financement sous la forme de subventions et d'avances remboursables pour un montant de 2,2 M€, provenant du Concours Mondial de l'Innovation (dont Acticor est lauréat), pour un montant total de 3,9 M€. La société prépare ainsi le premier essai clinique de phase II de son candidat médicament ACT017.

« Chaque fois qu'on peut faire les choses ensemble, il faut le faire »

Interview d'Amaury Martin
 Directeur Valorisation et Partenariats Industriels de l'Institut Curie
 Directeur de l'Institut Carnot Curie Cancer

L'Institut Curie a présenté son nouveau plan stratégique, pouvez-vous nous en dire davantage ?

Le président de l'Institut Curie, le Pr. Thierry Philip qui a pris ses fonctions en fin d'année 2013, a souhaité mettre en place un projet d'établissement, MC21 pour « Marie Curie dans le 21^{ème} siècle », avec comme ambition de positionner l'Institut Curie comme un centre majeur à l'international de recherche et de traitement des cancers. Nous avons la chance d'être une Fondation reconnue d'utilité publique, labellisée Institut Carnot, qui compte 1100 personnes au centre de recherche et 2 300 personnes au sein de l'Ensemble Hospitalier, répartis sur 3 sites : Paris, Orsay et Saint-Cloud. L'objectif est de créer des passerelles entre la recherche et le soin.

Concrètement, MC21 se traduit par un décloisonnement en interne et une volonté d'ouverture avec une dynamique partenariale appuyée. Nous déclinons ce Plan Stratégique autour d'un projet scientifique, d'un projet médical, et de manière inédite, d'un projet médico-scientifique, traduction des priorités de l'établissement.

A titre d'exemple, nous avons inauguré en 2016 un centre d'immunothérapie des cancers où nous développons des recherches autour de l'immuno-oncologie depuis la paillasse jusqu'au lit des malades. La même dynamique est en route autour des cancers pédiatriques avec le centre SIREDO récemment lancé et dans le cancer du sein avec un programme majeur en cours de déploiement. Le fil conducteur est de regrouper les expertises autour de projets ambitieux, fédérateurs et transversaux à l'institution.

Le volet valorisation partenariats industriels dont vous êtes en charge est-il important ?

Le projet de développement du transfert de technologies et des partenariats industriels à l'Institut Curie constitue un des 14 axes du projet d'établissement. Mon prédécesseur avait déjà défini des pistes de travail mais la rédaction de ce volet a véritablement débuté avec mon arrivée à Curie en janvier 2016. Après une phase d'audit et un séminaire des administrateurs en septembre 2016, nous avons partagé les conclusions et le projet détaillé au Conseil Scientifique International de l'Institut en fin d'année 2016. Le projet final a été voté en Juin 2017 avec un certain nombre de priorités et d'indicateurs de performance qui m'engagent devant le conseil d'administration. Sachant que tout le projet d'établissement est construit de la sorte, c'est une vraie révolution qui est en marche à l'Institut Curie !

En pratique, comment procédez-vous ?

Nous commençons par identifier les innovations. Le challenge n'est pas d'attendre qu'elles « arrivent à nous », mais d'aller dans les équipes au contact des chercheurs et médecins et de trouver des mécanismes intelligents pour permettre cette remontée.

Ensuite, nous nous attelons à les renforcer par un programme interne d'appui à la preuve de concept.

Nous avons ainsi lancé le site <https://techtransfer.institut-curie.org> pour mieux promouvoir notre expertise : il présente nos opportunités de partenariat, de licence, nos start-up... La stratégie réaffirme également la nécessité de partenariats avec des industriels ou des biotechs.

Pourquoi ?

Nous pouvons faire énormément en interne mais certainement pas tout ! Et puis le travail en partenariat, promu par le label Carnot, qui nous tient particulièrement à cœur n'est pas seulement une source de revenus. C'est aussi toute une démarche de partage d'expertise, de professionnalisation dans le montage et le suivi des projets et, avant tout, la seule voie pour véritablement apporter aux personnes malades de nouvelles solutions thérapeutiques issues de nos laboratoires. C'est la définition même de la démarche de transfert de technologies.

Sur quelles thématiques êtes-vous ouverts pour des partenariats avec des entreprises ?

L'Institut Curie est un très grand centre de recherche tant sur des aspects de recherche fondamentale que translationnelle. Nos sujets sont donc très variés avec des équipes qui s'intéressent à l'épigénétique, à la biologie du développement, la biologie des cancers, la bioinformatique, l'immuno-oncologie, la microscopie, la microfluidique, la chem biology.... Nous avons aussi des équipes qui travaillent aux interfaces entre biologie, chimie et physique et sont finalement les héritiers les plus directs des travaux de Marie Curie.

L'autre composante essentielle de l'Institut Curie est un Ensemble Hospitalier, fondateur d'UNICANCER et qui ne fait que de la cancérologie en traitant tous les cancers, des plus fréquents aux plus rares. Nous pouvons proposer à nos partenaires des essais cliniques sur les cancers ORL, du sein, des sarcomes, des cancers pédiatriques, en immuno-oncologie ou encore sur le mélanome uvéal. Nous disposons également d'un centre de proton-thérapie qui fût pendant des années le seul en France et a pu, à ce titre, développer une expertise unique.

Votre objectif est-il de développer des « first in class » ?

Très certainement ! Comme je l'indiquais, la question centrale est de tout mettre en œuvre pour qu'à partir de découvertes fondamentales nous soyons capables de les transférer à des partenaires et d'en faire bénéficier en priorité nos malades. Au-delà de développer des « first in class », nous voulons avant tout mettre « l'innovation ouverte » au cœur de nos partenariats. Trop d'entreprises souhaitent des collaborations à court-terme pour répondre à des besoins immédiats.

Amaury Martin, né en 1980, est titulaire d'un doctorat en biologie de l'Université de Lyon.

Avant de rejoindre l'Institut Curie en 2016, il a été consultant dans un cabinet de conseil international de 2007 à 2010. En 2010, il a rejoint le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône Alpes (CLARA) pour développer des programmes

de soutien aux projets de recherche translationnelle avant d'être nommé en qualité de Secrétaire Général entre 2012 et 2016, en assumant les fonctions de Directeur scientifique, financier et de Manager de l'équipe de coordination.



Certes, elles acceptent le principe du partage des brevets, mais il faut aller plus loin. Nous n'allons pas les contraindre à collaborer sur leurs prochaines générations de produits mais notre rôle est de leur faire comprendre que le futur est déjà là, sur les paillasses de nos chercheurs. C'est la recherche fondamentale qu'il faut regarder avec attention pour assurer la pérennité des entreprises, pas se concentrer uniquement sur ce qui est à la mode, dans une approche de « me too ».

Avec les start-ups, quelle est votre approche ?

En analysant les 18 start-ups créées depuis 2003, nous voyons deux modèles se dégager et une question émerger. Le premier modèle, c'est celui d'une intégration complète comme ce fût le cas avec DNA Therapeutics, racheté depuis par Onxeo. L'équipe de recherche sous la houlette de Marie Dutreix (CNRS) est à l'Institut Curie, les brevets sont déposés par l'Institut Curie au travers du mandat confié par nos cotutelles, la société est créée avec l'Institut Curie au capital, des salariés sont hébergés dans nos locaux, un contrat de partenariat permet de financer des recherches plus en amont et règle la copropriété et un essai clinique promu par l'Institut. Autre exemple : Meiogenix qui vise un autre marché mais dont le modèle d'accompagnement à tous les niveaux est très proche.

Le second modèle pourrait être illustré par le cas des sociétés Cellipse ou Ecrins Therapeutics, deux start-ups créées hors Ile-de-France valorisant des composés chimiques de la chimiothèque de Curie. Ici, aucun accompagnement ni partenariat, seulement des contrats de licence. Ce modèle ne doit pas être négligé mais n'a pas grand-chose à voir avec le premier et ces entreprises se sont construites avec d'autres appuis.

Une question se dégage : celle de notre capacité à accompagner les initiatives émanant de l'Institut Curie pour les accompagner à tous les niveaux. Nous avons beaucoup de retard par rapport à ce qu'a fait il y a déjà plusieurs années l'Institut Pasteur ou de grandes institutions américaines il y a plus longtemps encore. Et pourtant nous avons vraiment la possibilité de nous positionner au même niveau étant donné la qualité de nos médecins et de nos chercheurs !

En pratique, notre démarche en cours consiste à renforcer la détection des projets entrepreneuriaux, à mettre en place les outils nécessaires à leur accompagnement vers la création d'entreprise, en y dédiant du temps, de

↑ ABLYNX

Lundi 8 janvier, le conseil d'administration d'Ablynx a refusé pour la seconde fois l'offre d'acquisition du groupe danois Novo Nordisk. Après avoir proposé un rachat au prix de 26,75€ par action le 7 décembre dernier, le géant danois a revu sa copie et fait une nouvelle offre d'achat au prix de 30,5€ par action (paiement de 28€ en cash assorti d'un droit complémentaire de 2,5€). Si cette nouvelle proposition correspond à une prime de 60% par rapport au cours de bourse du 6 décembre, elle n'a toujours pas remporté l'assentiment du conseil d'administration de la Biotech belge, ce dernier estimant que « cette OPA hostile sous-évaluait fondamentalement l'entreprise ». Pour Novo Nordisk, cette acquisition permettrait de renforcer sa franchise en hématologie en incluant le nouveau traitement du purpura thrombocytopénique thrombotique, le caplacizumab, qui devrait bientôt obtenir son autorisation de mise sur le marché. Le titre Ablynx s'est à nouveau envolé atteignant mardi en séance 33,4€ sur Euronext Bruxelles.

↑ TAKEDA

Le japonais Takeda a fait part de son intention d'acquérir 100% du capital de TiGenix en lançant une OPA au prix de 1,78€ par action, soit une prime de 81,6% par rapport au dernier cours de bourse. L'offre sera soumise à deux conditions à savoir l'obtention d'au moins 85% des actions de TiGenix et l'approbation du Cx601 par l'Agence Européenne du Médicament. Le produit indiqué dans le traitement des fistules périanales liées à la maladie de Crohn devrait obtenir son approbation au 1^{er} trimestre 2018. Le management de TiGenix a, d'ores et déjà, annoncé son soutien à ce projet d'acquisition.

ILS BOUGENT

ALAIN CLERGEOT est nommé directeur du Genopole Entreprises. Docteur en médecine et diplômé de l'Executive MBA HEC, Alain Clergeot bénéficie d'une large expérience qui l'a mené de la médecine praticienne à la direction d'entreprises en France et à l'étranger. Au cours des vingt ans passés dans l'industrie (Shering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharma, Nuron Biotech, Theravectys), Alain Clergeot a exercé des responsabilités qui l'ont conduit de la recherche clinique à la direction médicale et de la direction opérationnelle à la direction générale. Il a par ailleurs créé plusieurs filiales de groupes étrangers. Ancien administrateur et membre du bureau du Leem, il a été notamment co-fondateur du comité biotech du Leem et membre du comité d'éthique économique et social du Haut conseil des biotechnologies.

L'ibuprofène affecte l'équilibre hormonal masculin

Une étude récente menée par des chercheurs de l'Inserm révèle que la prise soutenue d'ibuprofène induit chez l'homme jeune un déséquilibre hormonal habituellement rencontré chez le sujet masculin âgé, l'hypogonadisme compensé. Cette situation résulte des effets négatifs de l'ibuprofène sur la production de testostérone, et sur la production de deux autres hormones testiculaires.

PNAS

3 janvier 2018

Papillomavirus : vacciner les hommes pour protéger les femmes

Les infections persistantes à certains papillomavirus humains constituent le principal facteur de risque des cancers du col de l'utérus. Depuis 2006, des vaccins sont disponibles contre les principales souches d'HPV mais en France, comme dans la plupart des pays, seules les jeunes filles sont appelées à se faire vacciner. Un essai clinique montre pourtant que dès que le taux de vaccination masculine atteint 20 %, la protection des femmes augmente significativement.

IJC

2017

Traitement du VIH : vers une prise médicamenteuse hebdomadaire unique

Une équipe de recherche américaine a mis au point une capsule à ingérer une seule fois par semaine, suffisante pour délivrer la dose de traitements contre le VIH que les patients sont aujourd'hui obligés de prendre quotidiennement. Ce système de dosage multicompartiments à administration lente a été testé avec succès sur le porc. Une technologie qui pourrait permettre d'éviter 200 000 à 800 000 infections sur 20 ans.

Nature Communications

Janvier 2018

INTERVIEW (suite de la page 5)

l'argent pour des manips complémentaires, et à aider à la formation des porteurs de projets. Nous pouvons aider à la phase d'accélération du projet et allons viser une place au capital dès la création, que ce soit en convertissant des créances ou en investissant du cash. La question de l'incubation des sociétés dans un espace dédié reste ouverte. Nous penchons plutôt vers la multiplication d'espaces « preuve du Concept » comme nous venons de le faire au sein du centre d'immunothérapie. Nous préférons que « ça se passe » au contact des médecins et des chercheurs plutôt que nous engager dans un incubateur.

Avez-vous de nouvelles start-up ?

Depuis le vote de la stratégie, nous avons mis sur pied un comité d'investissement pour activer la démarche. Il se réunira 2 à 4 fois par an, et se compose de deux administrateurs et deux personnalités externes. La première séance a permis de recommander la création d'une première société qui verra le jour en début d'année prochaine si le CA entérine la décision. Plus de 6 autres dossiers sont sur la table ! Laure Vidalain va coordonner tout ce travail en construisant un pôle dédié au sein de ma direction.

L'autre enjeu, c'est la détection des innovations ?

C'est un vrai sujet d'aller chercher l'innovation à la paillasse, au moins aussi important que la protection ou l'investissement. Pour y parvenir avons lancé un programme interne avec des étudiants docteurs de l'Institut Curie et notre cellule d'enseignement « InC'2 Initiative ». Dédié pour l'instant au personnel de l'institut, il prévoit des présentations de « success stories », des ateliers, des formations plus ou moins avancées sur les thématiques du transfert. A compter de 2017-2018, nous voulons l'ouvrir progressivement aux membres de l'Université PSL (Paris Sciences et Lettres) dont nous sommes fondateurs.

Il ne faut pas oublier non plus la maturation des innovations que nous détectons. Grâce aux financements obtenus via le label « Institut Carnot Curie Cancer », nous allons augmenter significativement le financement d'expérimentations complémentaires pour atteindre une Preuve du Concept plus fiable. Tant que nous n'avons pas cet arsenal, nous avons du mal à rentrer dans la philosophie d'ouverture voulue par notre Président. Après une année où nous avons élaboré le plan et une autre où nous en avons mis en œuvre les premières briques, nous allons pouvoir maintenant le partager et co-construire des

actions avec PSL Valo, une expérimentation alternative du modèle des SATT voulue par le ministère et au travers du Cancéropôle Ile de France.

Quels sont vos relations avec le Cancéropôle Ile-de-France ?

L'Institut Curie en est le fondateur et l'administrateur depuis sa création en 2003. Sans le Cancéropôle, aucune de nos plateformes ne seraient ce qu'elles sont aujourd'hui, la bioinformatique serait bien moins développée et nos liens avec nos partenaires régionaux à l'avenant. Cela étant, le champ de la valorisation a été peu exploré jusqu'à présent. Ce ne sera plus le cas à partir de 2018. Une dynamique s'est créée avec les offices de transfert de technologies de l'AP-HP, de Curie, de Pasteur et de Gustave Roussy. Chacun conservera ses propres stratégies, ses ambitions propres mais nous devons arriver à faire des choses nouvelles ensemble. C'est l'enjeu du programme P-LICAN auquel sera associé le pôle de compétitivité Medicen Paris Region et qui sera présenté dans quelques mois.

Quelle est votre approche concernant les partenariats industriels ?

J'ai souhaité développer au niveau institutionnel une politique de signature d'accords-cadres avec des grands industriels tels que Roche ou Bristol Myers Squibb (BMS). Cela nous permet de réfléchir plus globalement entre les enjeux de soins et de recherche et de mettre en place une vraie gouvernance dans le cadre de chaque accord, pour avoir un suivi, un plan stratégique propre. Par exemple, l'accord avec BMS visait au départ sur une labellisation centrée sur les essais cliniques en immuno-oncologie. Une année plus tard, nous avons conclu des contrats de collaboration sur des sujets plus amont, des financements de doctorants. C'est beaucoup plus intégré et efficace !

De manière plus large, l'année dernière, nous avons signé 40 contrats de recherche partenariale qui nous apportent des financements privés pour mener des recherches avec des entreprises. Nous avons également 60 nouveaux essais de recherche clinique avec un sponsor industriel. Nous avons réalisé 4,5 M€ de contrats R&D (hors clinique) en 2016, en 2015 c'était 7 M€. En 2017, on est plus sur une tendance autour de 5 ou 6 M€.

Ce sont des chiffres très significatifs mais nous avons les moyens d'aller au-delà, des équipes n'ont jamais eu aucun partenariat avec une entreprise !

■ **THÉRÈSE BOUVERET**

Des pesticides verts en élaboration

Le Professeur Abdel-Tawab Mossa, toxicologue au département Chimie des pesticides du Centre national de recherche du Caire (CNRC), a publié en 2017 une étude montrant la haute toxicité d'un insecticide, l'Ivermectine (ABA), sur des femelles de rats allaitantes et leur progéniture.

« Dans le monde entier, les femmes qui travaillent dans le domaine de l'agriculture sont particulièrement exposées aux pesticides. Pour la mesure de ces substances nocives dans le lait de la mère chez l'humain, nous étudions les seuls échantillons du sang et de l'urine. Dans le domaine animal, il y a des effets secondaires de plusieurs sortes. Dans le cadre de cette étude* publiée en février 2017, je me suis focalisé sur ce que peut être l'accumulation de pesticides transférée des femelles rats aux nouveaux nés lors de la gestation et de l'allaitement » explique le **Pr A-T Mossa**.

Ce toxicologue reconnu a déjà publié 54 études. Le résultat de celle-ci est alarmant : la mortalité atteint 55 % chez les nourrissons femelles et 67,5 % chez les nourrissons mâles allaités. Une mortalité due à la concentration à haute dose de pesticides dans le lait maternel et à leur transfert aux nouveaux nés.

L'ivermectine est un insecticide très répandu à la fois dans le domaine agricole et vétérinaire (chiens, chats, lapins). Utilisé pour la culture des légumes, il est acceptable à de faibles concentrations. L'exposition à de faibles doses, sur la longue durée, a un impact, spécialement sur le contenu lipophile, qui passe dans le lait maternel. Les doses accumulées finissent par se concentrer dans le lait, mais aussi dans le foie et les reins.

Le seuil entre les deux niveaux de toxicité, aigu ou suraigu, est établi en fonction du poids de l'animal car la toxicité se mesure en mg de composés toxiques par rapport au poids du corps de l'animal, en kg. Quand on compare les doses reçues par le lait, le poids du rat nouveau-né est de 7 g, comparé à celui de la femelle rat allaitante, de 250 g. La différence de poids joue un rôle important sur la mortalité des petits, d'autant que leurs organes ne sont pas encore finis et qu'ils ont pour unique source d'alimentation le lait maternel. La concentration de pesticides dans la graisse du lait de la mère est de 20 fois plus élevée qu'elle ne l'est dans son sang.

Bioremédiations naturelles

« Je mène actuellement un programme de trois ans avec des chercheurs bulgares de l'Université de Sofia en coopération avec

l'académie égyptienne des sciences. Nous cibons l'aspect génotoxique des pesticides sur le matériel génétique et l'effet protecteur des bioremédiations naturelles. Je vais poursuivre la seconde étape cette année en Bulgarie, la troisième sera menée en Egypte. Notre objectif est d'étudier l'activité hépatoprotectrice de composés naturels chez les mammifères exposés aux pesticides et ce, à partir de quatre typologies : adultes, femmes ou femelles enceintes, allaitement, sevrage. Nous avons sélectionné ces différentes périodes parce que les effets des composés chimiques peuvent se manifester plus tard dans le comportement des adultes, ou bien dans leur santé ou le développement de leurs organes. » poursuit le Pr A-T Mossa.

Dans le cadre d'un accord de coopération franco-égyptien, il travaille aussi avec la faculté de pharmacie de Toulouse à la formulation des molécules naturelles pour contrer les effets toxiques des pesticides. « Nous définissons la formulation qui peut être utilisée par des travailleurs agricoles, utilisant des plantes non toxiques qui ont des effets protecteurs chez l'homme, et notamment deux plantes médicinales, la feuille de chicorée et celle de Cardon Cynaro, (une variété de chardon). En France, nous réalisons l'extraction et l'identification des principes actifs au laboratoire du Pr Jalloul Bouajila. Nous travaillons aussi à la formulation des médicaments. Puis nous étudions certaines activités biologiques in vitro et in vivo sur des animaux au Caire ».

Enfin, dans son laboratoire, le chercheur utilise les nanotechnologies pour préparer la nano formulation de molécules naturelles ou d'huiles essentielles afin de remplacer les solvants chimiques toxiques. « J'ai publié deux articles. Ayant de bons résultats, je prévois de soumettre un contrat en 2018 pour cette nano formulation entre un collègue en France et une firme. L'objectif est d'élaborer des nanopesticides écologiques afin de tuer les insectes, les moustiques, les chenilles. » annonce-t-il.

■ **THÉRÈSE BOUVERET**

* L'action exposure to abamectin induce mortality and adverse biochemical and histopathological effects in sucking pups. A.T. Mossa, Sonia Mahafra, Monal Abdel Rassoul. Feb 2017 Editons Springer-Verlag Berlin (Heidelberg)

Grands Prix de l'Innovation

Après sélection de 45 finalistes - parmi 560 candidatures reçues ! - les jurys des Grands Prix ont dévoilé, le 12 décembre, les 10 lauréats 2017 à l'occasion d'une cérémonie de remise des prix qui s'est déroulée à la Cité de la Mode et du Design en présence de Jean-Louis Missika, adjoint à la Maire de Paris chargé de l'urbanisme, de l'architecture, du projet du Grand Paris, du développement économique et de l'attractivité.

Lauréat "santé et bien-être" TheraPanacea

Installée à l'Incubateur Paris Biotech Santé à l'Hôpital Cochin, TheraPanacea prend de l'ampleur : son équipe va passer de 5 salariés à 10 début 2018, dont 5 PhD. Grec, Nikos Paragios, PhD, en est le président et CEO. Après un doctorat en Sciences informatiques et mathématiques en France puis des années passées aux États-Unis (Yale, Princeton, Siemens) où il se voit remettre le prix MIT des Innovateurs de moins de 35 ans en 2007 pour ses travaux, il revient en France en 2011 et obtient une bourse ERC Consolidator. Professeur de mathématiques à Centrale Supélec, il dirige depuis 10 ans une équipe de recherche en vision numérique et AI avec des applications dans le domaine médical. La start-up a été fondée l'an dernier à partir de ses travaux de recherche pour développer des applications de radiothérapie associées à des technologies d'intelligence artificielle. La radiothérapie, l'une des trois voies thérapeutiques contre le cancer, est utilisée dans plus de 60% des cas traités, le traitement s'avérant très efficace avec un bon rapport coût/efficacité. L'enjeu clé étant d'éliminer les cellules cancéreuses avec la dose prescrite sans endommager les tissus sains autour. TheraPanacea a pour ambition de proposer aux médecins une suite logicielle innovante, intelligente et adaptative capable de gérer l'ensemble de chaîne du traitement : planification, dosimétrie, optimisation inverse, positionnement et ré-planification. Cette solution en intégrant l'état de l'art de la recherche en mathématiques appliquées et en IA permettra d'augmenter la survie et la sécurité des patients avec des plans de simulation précis et optimisés, des positionnements anatomiques au cours des séances et de diagnostiquer/traiter automatiquement la nécessité d'un réajustement avec une dosimétrie in-situ.

À l'ère des biosimilaires, La Chine monte en gamme et vise l'Europe

Le succès des biomédicaments dans le traitement de pathologies graves comme le diabète ou les cancers et l'arrivée à échéance du brevet de plusieurs molécules « vedettes » d'ici 2020 poussent à la diffusion des biosimilaires, un phénomène mondial. La Chine est dans la course. Elle y voit l'opportunité de monter en gamme sur ce terrain, et l'investissement sur son sol des géants de l'industrie pharma pourrait réduire le coût de ces thérapies.

Le scepticisme à l'égard des biosimilaires - dont l'équivalence en efficacité et en innocuité à un médicament princeps est rigoureusement établie - s'est largement estompé depuis la mise sur le marché d'Omnitrope par l'EMA en 2006. Et le plus spectaculaire reste à venir, avec l'entrée en scène du similaire des anticorps monoclonaux et autres très larges protéines comme Humira (adalimumab), Rémicade (infliximab) et Rituxan (rituximab).

L'enjeu est colossal, tant pour les fabricants, qui convoitent une manne de 150 Md\$ générés par ces molécules sur leurs sept principaux marchés (Etats-Unis, France, Allemagne, Italie, Espagne, Grande-Bretagne et Japon), que pour les systèmes de santé publique, pour lesquels une baisse de 10 à 30% du prix de ces produits induirait de vastes économies.

L'Europe est en avance, en termes d'adoption de nouveaux biosimilaires ; elle compte une trentaine d'homologations depuis 2006, et les États-Unis en rattrapage (sept homologations depuis 2015). Mais sur le plan de la production, où la maîtrise des coûts est nécessaire pour faire baisser les prix, il faut compter avec l'Asie et en particulier, avec la Chine.

La Chine n'est pas novice en la matière

Dès les années quatre-vingt-dix, peu après la mise sur le marché d'une première vague de biomédicaments en occident, des laboratoires chinois parviennent à maîtriser la fabrication de l'érythropoïétine et des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) qu'ils distribuent en Chine à des prix cassés (au détriment d'Amgen et de Roche). Puis, vers 2005, l'insuline recombinante, les hormones de croissance, les interférons et les hormones folliculo-stimulantes (FSH) sont également copiés.

Mais à l'heure actuelle, les américains et européens ont repris la main. Ils tiennent le marché chinois des biologiques les plus complexes, dont les molécules à libération prolongée. A l'exception notable d'une protéine de fusion : un générique d'étarnecept, un inhibiteur de TNF- α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde introduit par CP Guojian en 2005, suivant la même procédure d'homologation qu'un biologique innovant. Vendu 40% moins cher que l'original (Enbrel), il représente aujourd'hui deux tiers des ventes d'étarnecept en Chine. Il s'exporterait aussi en Inde et en Colombie.

Pour autant, sans une parfaite maîtrise des procédés de fabrication et en l'absence (jusqu'à récemment) d'un cadre légal imposant la

mise en œuvre d'études comparatives rigoureuses face au produit de référence, les fabricants chinois sont cantonnés à leur pré carré (élargi à quelques émergents). Du moins pour le moment...

Car cette situation pourrait changer - et vite, avec l'arrivée à échéance du brevet de molécules bien plus complexes, les anticorps monoclonaux, prescrites dans le traitement des cancers et des maladies auto-immunes. Ces protéines recombinantes, dix à quinze fois plus large que les hormones de croissance, sont en effet si lucratives à l'échelle mondiale que la Chine y voit une belle opportunité de monter en gamme.

Avec un double objectif pour la Chine

Rendre ces médicaments accessibles à sa population. Aujourd'hui, 10 des 17 anticorps monoclonaux autorisés en Chine sont des importations - hors de portée d'une majorité de patients chinois. Seul 10% des 10 millions de Chinois atteints d'arthrite rhumatoïde par exemple - dont un tiers évolueront vers une forme grave et handicapante - bénéficie d'une thérapie « monoclonale », à l'efficacité pourtant avérée.

Encourager l'innovation. Plusieurs fabricants de biosimilaires investissent simultanément dans la recherche de « bio-better », avec l'ambition de les introduire en Europe et aux Etats-Unis. Ainsi, BeiGene, Hengrui, Livzon, Generon, Kanghong et Alphamab ont chacun obtenu le dépôt d'une présentation de nouveau médicament (IDN) auprès de la FDA américaine, dans la poursuite du développement d'anticorps monoclonaux (anti-PD1 ; anti-VEGFR2 ; anti-EGFR) et de protéines de fusion (VEGFR-Fc et IL-22-Fc).

La Chine s'aligne progressivement sur les pratiques occidentales

La création, en février 2015, du statut de biosimilaire sur le modèle de l'EMA (Agence Européenne de Médecine) dans le cadre de réformes d'ampleur destinées à promouvoir l'innovation, va dans ce sens et, pour la première fois, la CFDA (*Chinese Food&Drug Administration*) formule les conditions sous lesquelles la « bio-similarité » peut s'établir, autorisant l'impasse sur tout ou partie des phases cliniques les plus coûteuses. Un texte qu'elle complète en 2016, puis à nouveau en mars 2017, lors de l'établissement d'un système de nomenclature, donnant à tout produit homologué sous ce régime la même dénomination (DCI) que le médicament princeps.

Ces réformes - couronnées par l'entrée de la CFDA au Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour

l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH) semblent produire les effets escomptés. En 2016, le pays abritait le plus grand nombre de projets de biosimilaires au monde, centrés sur cinq molécules à haute-rentabilité :

Rituximab, dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et du lymphome non-Hodgkinien (LNH), homologué en Chine en 2008 (Rituxan de Roche). Seul un biosimilaire est aujourd'hui disponible (Truxima de Celltrion). Une dizaine de laboratoires chinois y travaillent, dont trois sont en phase III : Henlius, filiale de Shanghai Fosun, qui vient de déposer une demande de commercialisation en Chine, ainsi qu'Innovent Bio et Sinocell.

Trastuzumab, dans le traitement du cancer du sein, homologué en Chine en 2002 (Herceptin de Roche). Aucun biosimilaire aux normes internationales n'est disponible à l'heure actuelle. L'Inde et la Corée du Sud disposent de génériques distribués localement. Trois laboratoires chinois sont en phase III : Henlius, Genorbio et Ankebio.

Bévacizumab, dans le traitement du cancer colorectal métastatique, homologué en Chine en 2010 (Avastin de Roche). Deux laboratoires chinois sont en phase III : Qilu Pharma et Innovent Bio.

Par ailleurs, **adalimumab** et **infliximab** font également l'objet d'une intense activité.

Nombre de projets de développement en 2016

Chine	269
Inde	257
États-Unis	187
Corée du Sud	109
Union européenne	46

Source : Thomson Reuters

Alliance sino-américaine pour une production de similaires « haut-de-gamme » à bas coûts

Dans ce contexte, Amgen, Pfizer, Eli Lilly et d'autres ajustent leur stratégie vis-à-vis de la Chine et participent - directement ou non - à l'expansion et à la modernisation des outils de bio-production du pays, déjà amorcées par les géants locaux du CMO (*Contract Manufacturing Organization*). Ces derniers investissent en effet massivement dans l'installation de sites aux normes occidentales, en partenariat avec les équipementiers GE Healthcare, Pall, Sartorius Stedim Biotech et Millipore Sigma, dans l'objectif de fabriquer des similaires « haut-de-gamme », mais à bas coûts.

En particulier, Wuxi Biologics, en association avec Pall, vise un rendement de 500L d'anticorps en régime continu pour 30 à 50 dollars par gramme, puis dans un second temps, 1000L à moins de 15 dollars par gramme. En novembre 2017, il annonce la création d'un laboratoire commun visant la mise au point de procédés nouveaux basés sur la plateforme Cadence de Pall, un système de

filtration à flux tangentiel. Le Chinois vient par ailleurs de quintupler ses capacités, depuis la mise en opération à Wuxi d'un site cGMP d'une capacité totale de 30 000L, inspecté récemment par la FDA (une première en Chine), dans le cadre de la fabrication d'ibalizumab (traitement du VIH).

En mai 2016, à Wuhan, le Chinois JHL met en opération un site de bioréacteurs à usage unique livré clé en main par GE Healthcare (CMO + développement propre). Au même moment, Pfizer annonce investir 350 millions de dollars dans l'installation à Hangzhou d'un site équivalent, équipé par... GE Healthcare.

Outre le hardware, cette imbrication sino-américaine se retrouve aussi sur le terrain de la R&D :

D'un côté, des fabricants chinois sous-traitent le développement d'anticorps à des sociétés de recherche contractuelle américaines principalement, mais également sud-coréennes et européennes, afin d'accéder aux lignées cellulaires les plus productives, tout en minimisant l'investissement ; de l'autre, les droits de ces molécules sont achetés par des firmes américaines, dès que les résultats des études pré-cliniques sont prometteurs. Fin 2015, trois opérations de ce type ont ainsi vu le jour.

Incyte a acquis les droits (hors Chine) d'un anticorps monoclonal anti PD-1 (SHR1210) développé et/ou sous-traité par Hengrui, basé à Shanghai, pour un montant plafonné à 795 millions de dollars, selon les performances commerciales.

Eli Lilly s'est associé à Innovent Biologics pour le co-développement de trois anticorps bispécifiques anti PD-1, se disant prêt à investir un milliard de dollars en dix ans.

Merck a acquis les droits d'un « inhibiteur de checkpoint » (AK-107) sous-traité par Akeso Bio (Canton).

Par ailleurs, Amgen - qui réalise 80% de son chiffre aux Etats-Unis et s'est montré prudent à l'égard de la Chine jusqu'à présent - vient de s'allier à Simcere, basé à Nankin, dans le cadre d'un partenariat de recherche et de distribution de quatre biosimilaires dont Amgevita (adalimumab) et Mvasi (bévacizumab) en Chine.

Bientôt des anticorps monoclonaux « made in China » ?

Il faut donc s'attendre, dans les années à venir, à voir circuler en Europe des anticorps monoclonaux made in China, qu'ils soient similaires ou innovants, potentiellement moins chers et de qualité, attribuables à des groupes occidentaux et/ou à des fabricants chinois. Et notamment à Henlius Biotech (Shanghai), dont le biosimilaire de trastuzumab est entré en phase III en Europe de l'Est. Avec une stratégie chinoise offensive : lancer des études cliniques sur toute la planète. Si les résultats des phases I/II sont comparables au médicament princeps, commercialiser le produit deux fois moins cher en Chine et dans seize pays émergents (dont la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines et l'Ukraine), pour qui les originaux sont trop chers et les médicaments indiens ou russes plus ou moins fiables. Si en revanche ces résultats dépassent les prévisions : viser l'Europe et les États-Unis.

■ VINCENT LORIN

« Les filières de formation en biotechnologies, scientifiques à part entière »

Interview de **Caroline Bonnefoy**
inspectrice pédagogique régionale Biotechnologies, biochimie, biologie
des académies de Versailles, Rouen et de Guadeloupe



L'enseignement des biotechnologies est en progression en France : « L'entrée riche, c'est le labo : les élèves sont confrontés au réel notamment par un projet technologique accompagné une mini-recherche en groupe de 3 élèves ».

Est-ce qu'il y a une augmentation de la demande pour la filière STL (Science et technologies de laboratoires) Biotechnologies ?

Elle est en augmentation et les sections s'ouvrent progressivement depuis la réforme de 2013. Dans l'académie de Versailles, il y en avait 9 en 2005 (public et privé) et il y en a 17 en 2017. Cette série est attractive par la dimension laboratoire qui permet d'accéder aux concepts scientifiques par les nombreuses expériences au laboratoire, mais n'est pas toujours bien connue. De plus il faut une offre suffisante, un maillage territorial assez serré, pour permettre à eux qui le souhaitent de venir en STL et que la demande augmente.

Les STL ont deux spécialités, Biotechnologies et Sciences Physique et Chimie de Laboratoires dont le pilotage relève de deux Inspections Générales différentes (Biotechnologies et Physique Chimie). La section est créée depuis les années 60.

Combien y a-t-il d'inspectrices ou inspecteurs pédagogiques régionaux en France ?

Il y a 9 inspecteurs et 4 inspectrices pédagogiques de biotechnologies responsables de deux ou trois académies chacun ou chacune, qui pilotent les diplômes de bac STL (Sciences et Techniques de Laboratoire) biotechnologies, la biologie humaine en série ST2S (Sciences et Technologies de la Santé et du Social) et les BTS (Brevets de Technicien Supérieur) de biologie appliquée au laboratoire et à la santé.

Les enseignants sont très engagés et 60 % des professeurs de Biochimie-Génie Biologique sont regroupés au sein d'une association particulièrement dynamique, l'UPBM (Union des professeurs de Physiologie, Biochimie, Microbiologie) qui a plus de 1100 adhérents.

Quelles sont les caractéristiques de la série STL en biotechnologies ?

Les professeurs de biotechnologies ont assuré la communication pour que la série STL soit visible dans les établissements et connue des parents et des jeunes. La section STL est vraiment scientifique, j'insiste sur ce point. Elle permet de faire réussir des jeunes qui ne sont pas forcément de milieu très favorisé, c'est l'objectif de nos outils que de mettre en valeur les atouts des séries S et STL pour valoriser des profils d'élèves différents.

L'apprentissage par la recherche est une entrée pédagogique innovante. Toutes ces entrées par la pratique assurent la qualité de la formation. Cette spécificité d'enseignement au laboratoire, permet une modalité d'apprentissage extrêmement riche.

Y a-t-il une inégalité d'offre de formations en biotechnologies sur le territoire ?

Cela dépend des niveaux de formation. Au niveau bac, il y en a dans toutes les académies, l'offre est relativement homogène mais ne permet pas à tous les élèves d'y accéder s'il n'y a pas d'internat.

Les BTS sont assez bien répartis sur le territoire mais certaines académies ne possèdent pas tous les types de BTS de biologie appliquée. Enfin les classes prépa Techniciens Biologistes sont peu nombreuses, 8 actuellement en France et il existe une classe prépa ATS biologie, post BTS dans deux établissements relevant de l'éducation nationale : au Lycée Pierre Gilles de Gennes (ENCPB) à Paris ainsi qu'au Lycée Galilée de Gennevilliers. Ces CPGE préparent également aux écoles veto et agro, après un BTS ou un DUT.

Quelle est la problématique des parcours après STL ?

Le Bac STL n'est pas un bac général comme peut l'être le Bac S mais les poursuites d'études peuvent mener au BTS, et souvent la Licence Pro, la L1, le M2 et doctorat, il existe classe prépa spécifique : CPGE techniciens biologistes (il en existe 7 en France), permettent d'intégrer les écoles vétérinaires ou agronomiques et depuis peu l'ENS Paris Saclay.

A Versailles, ça continue de bouger. Au lycée René Cassin de Gonesse, un jeune enseignant, très engagé professeur agrégé, titulaire d'un doctorat, est en train de monter une section STL : la classe de première a ouvert à la rentrée. Dans notre discipline les professeurs forment de vrais scientifiques et peuvent faire accéder des jeunes à l'enseignement supérieur, par la démarche expérimentale en laboratoire.

Comment se sont diversifiées les poursuites d'études ?

Depuis 2013, le champ de poursuite d'études s'est élargi dans le secteur STL mais conserve une priorité aux BTS de la filière. Il y a aussi une forte demande aux IUT pour que le DUT (Diplôme Universitaire Technologique) accueillent une proportion importante de bacheliers technologiques. Dans le cadre du plan étudiant à venir, l'orientation est plus que jamais essentielle.

Dans l'académie de Versailles, nous développons des outils pour mettre en adéquation les attentes d'un cursus universitaire

ou d'une classe prépa ou d'un BTS et DUT avec le profil de compétence de l'élève. La difficulté réside dans la mise en œuvre d'une orientation choisie positive et pertinente pour limiter le taux d'échec en L1. Le système éducatif a du mal à sortir d'une certaine hiérarchisation. Les élèves sont classés en fonction de leurs notes, en fonction de disciplines hiérarchisées et les choix ne sont pas suffisamment effectués en fonction de leurs compétences, de leurs aspirations. Il faut mieux éclairer les élèves sur leurs atouts et leurs aptitudes, et les mettre en adéquation avec les attendus des différents cursus de formation. Pour bousculer cette hiérarchie des séries, nous avons créé, avec deux collègues de l'inspection de SVT, des outils pour distinguer les séries et éclairer le choix des familles entre le bac STL Biotechnologie et le bac S - SVT en s'appuyant sur une approche valorisant les aptitudes, les atouts et les aspirations des jeunes.

Dans ces outils d'aide à l'orientation, nous avons mis en parallèle les différents critères des séries S, SVT et SVT-Biotech, avons identifié les profils de compétences au regard des attendus de chacune des filières : en particulier, la série STL est plus concrète avec des expérimentations de laboratoire. L'objectif est aussi d'acquiescer une démarche scientifique.

Nous avons élaboré 5 outils, un outil par type d'acteur : élève, parent, conseillers d'orientation-professeur principal, chef d'établissement, et pour tous les acteurs une présentation de parcours depuis le bac jusqu'à différents métiers.

L'outil pour les élèves est adapté à leur questionnement, c'est un questionnaire en ligne qu'ils peuvent utiliser chez eux, en cours ou au CDI. Nous avons essayé d'adapter le niveau d'information au type de public. Un diaporama présente divers parcours pour arriver à un même métier. Les métiers paramédicaux, par exemple, avec des entrées par niveau de formation, Bac + 3, Bac + 5, Bac + 8, sont illustrés par plusieurs témoignages d'élèves (sur les études, les métiers).

Les entreprises sont-elles parties prenantes? Quel est le lien école-entreprise, au-delà du Bac ? Faut-il le renforcer ?

Les liens des entreprises avec les STL biotechnologies sont à améliorer, car les entreprises ne sont pas aussi visibles que pour l'industrie chimique (UIC) et le Bac STL est technologique et non professionnalisant, il y a donc peu d'insertion directe après le bac. La structure diffuse des entreprises de biotechnologies donne beaucoup de diversité, mais ne facilite pas les partenariats, elle est plutôt localisée dans des pôles de compétitivité. Nous avons d'ailleurs ouvert un BTS biotechnologie en partenariat avec le Genopole d'Evry, au Lycée du Parc des Loges et ce, à l'initiative d'une équipe de professeurs de biotechnologies, qui avait monté la section de Bac STL biotechnologies à la rentrée 2011. Le projet d'ouverture de ce BTS a été soutenu par Pierre Tambourin.

A Evreux, il existe au lycée Senghor un campus des métiers et qualifications des bio-industries et des biotechnologies. Le principe d'un tel campus, est de mettre en adéquation les besoins des entreprises et les qualifications en travaillant sur la formation: structures en réseau de formations pré-bac, supérieur, en partenariat avec les entreprises.

Vous avez initié des méthodes de travail innovantes notamment au travers de votre collaboration avec le CRI (Center for Research and Interdisciplinarity)

Des enseignants sont formés aux méthodes participatives développées par Ange Ansoeur. Et dans le lycée pilote de Gif-sur-Yvette, des étudiants de BTS biotechnologies ont participé au concours IGEM il y a trois ans Cette année une douzaine d'établissements d'Ile de France, pour une classe de seconde, de première ou de terminale STL, sont impliqués dans un projet « Savanturiers des biotechnologies » coaché par un mentor, chercheur en biologie.

■ THÉRÈSE BOUVERET

Guerbet, spécialiste mondial des produits de contraste et solutions pour l'imagerie médicale, a conclu un accord en vue d'acquiescer la société israélienne **Accurate Medical Therapeutics** qui a mis au point une gamme de microcathéters pour les procédures d'embolisation des tumeurs ou des anévrismes vasculaires. Ces produits sont en cours d'enregistrement auprès des autorités de santé américaines et européennes. La première série a été conçue et développée pour optimiser la navigation intra-artérielle des microcathéters, même en cas de réseau vasculaire tortueux et de lésions difficilement accessibles. La deuxième possède ces mêmes caractéristiques et incorpore en plus une technologie unique anti-reflux. Cet effet résulte de micropores, situés dans la partie terminale du cathéter, générant une barrière fluïdique qui empêche le reflux des microparticules d'embolisation.

Cypralis et Gilead Sciences Inc. (Gilead) ont passé un accord selon lequel Cypralis aura les droits exclusifs de développement et de commercialisation des cyprolidés dans tous les domaines excepté l'oncologie et la virologie. « *Les Cyprolidés sont une nouvelle classe d'inhibiteurs de cyclophiline entièrement synthétiques et de potentiels inhibiteurs de la cyclophiline D. Ils représentent une nouvelle protection contre l'ouverture de la protéine MPTP (mitochondrial permeability transition pore). Cette propriété amène à la protection des cellules et des tissus associés à certaines maladies neurodégénératives, fibroses, et autres maladies mitochondriales. Nous voulons exploiter les propriétés de cette nouvelle classe de composés en nous focalisant exclusivement sur les maladies dégénératives chroniques et aiguës* » a déclaré Simon Kerr, CEO de Cypralis. La société californienne Gilead collaborait depuis des années avec Selcia Ltd, dans le cadre de ses programmes de recherche de médicaments dans le domaine du foie ; ce qui a généré quatre brevets déposés conjointement et deux candidats pré-cliniques. En 2013, les droits de Selcia couverts par l'accord ont été transférés à Cypralis.



Retrouvez l'intégralité de cette tribune libre en ligne sur www.biotechinfo.fr

RENDEZ-VOUS

● 23 janvier

Rencontres thématiques immuno-oncologie

organisées par EurobioMed à Marseille
www.eurobiomed.org/fr/evenements/evenement/rencontre-thematique-immuno-oncologie/

● 24 et 25 janvier

Phloeme - 1^{ère} biennale de l'innovation céréalière

organisée par Arvalis à la Cité des Sciences et de l'Industrie à Paris
www.phloeme.com

● 25 et 26 janvier

1^{ère} édition Lipids&Cosmetics

Organisé par Cosmetic Valley, en partenariat avec l'agence de développement et d'Innovation de la Région Aquitaine (ADI-NA) et l'Institut des Corps gras (ITERG) à l'Université de Bordeaux

● 29 janvier au 1^{er} février

Microbiome Drug Development Summit Europe 2018

à Paris
<http://microbiome-europe.cm>

● 7 février

RIB 2018

3^{ème} édition des Rencontres Internationales de Biologie sur le thème de l'immuno-oncologie à Paris

● 8 février

3BCAR Matériaux Biosourcés

à Paris
www.3bcar.fr

● 14 février

Chimie et Biologie de synthèse : les applications

De 9 h à 18 h à la Maison de la chimie à Paris entrée libre sur inscription
<http://actions.maisondelachimie.com/index-p-colloque-i-39.html>

● 13 et 14 mars

Epigen 2018

L'épigénétique dans la réponse du vivant aux facteurs environnementaux
Organisé par AdebioTech à Biocitech
www.adebioTech.org/epigen

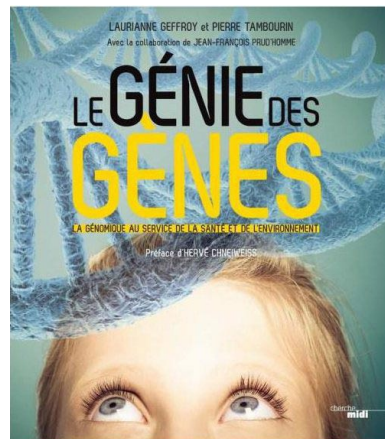


Les contenus de ce site sont protégés par le droit d'auteur. Toute rediffusion professionnelle nécessite une autorisation.



En savoir plus >

LE LIVRE DE LA SEMAINE



Cet ouvrage paru fin 2017 aux éditions du Cherche-Midi est rédigé par Pierre Tambourin, avec le concours de la journaliste Laurianne Geoffroy et la collaboration de Jean-François Prud'homme.

Pierre Tambourin a été directeur général du Genopole de 1999 à 2016 et le livre retrace l'historique de cette aventure des temps modernes initiée par une poignée de chercheurs. Cette histoire se confond avec les découvertes scientifiques qui jalonnent la naissance de la génomique. Qu'il fut long ce chemin ardu des pionniers, et passionnant à la fois. A partir d'un rêve, celui de l'AFM, présidée par Jacques Barataud, ce qui paraissait une utopie est devenu réalité. A l'époque du *Human Genome Project* lancé aux États-Unis dans les années 1990, « les généticiens Jean Weissenbach et Daniel Cohen, au sein du Généthon, laboratoire créé par l'AFM-Téléthon en 1990, et avec l'aide du Centre d'étude du polymorphisme humain, ambitionnent

justement de produire des cartes physique et génétique pour aider la communauté des généticiens à localiser beaucoup plus rapidement et précisément les gènes impliqués dans les pathologies génétiques ». Qu'il est loin déjà ce temps où l'on croyait encore que l'homme avait bien plus de 30 000 gènes, soit autant que l'arabette des dames, comme le rappelle J. Weissenbach. On sait maintenant que ce nombre est plutôt de l'ordre de 23 000. Puis le gène devint médicament. C'est là aussi que des chercheurs se sont aventurés vers la biologie de synthèse voire, comme Philippe Marlière, vers la xénobiologie (y sont cités Dominique Stoppa-Lyonnet, Marc Peschanski, Marc Delcourt, Jean-François Deleuze, Alain Fisher).

La génomique au service de la santé et de l'environnement est expliquée au grand public, pas à pas, dans toute sa complexité : thérapie génique, thérapie cellulaire, pour arriver à la médecine personnalisée et à la médecine de précision pour tous, mais aussi à de nouvelles variétés de plantes ou de sentinelles des perturbateurs endocriniens. Un site désertique dans l'Essonne s'est transformé en une vallée de la génomique, désormais florissante où les recherches se renforcent, les start-up incubent et où la génomique s'enseigne.

Autour du Plan Génomique 2025 dont Pierre Tambourin est l'initiateur, « l'Université d'Evry va accentuer la recherche autour du séquençage massif mais aussi mettre en place des formations continues de qualité ». Deux instituts ont vu le jour : ISSB (Biologie Synthétique et Systémique) en 2010 et IBGBI (Biologie Génétique et Bioinformatique). Parallèlement, il existe depuis 2008 à Evry un master biologie de synthèse (AgroParisTech, Ecole Centrale Paris, Sup Télécom Paris et Sup'Biotech) et, en 2015, s'ouvre un établissement du groupe IMT (Institut des Métiers et Technologies).

Album souvenir pour certains, découverte pour les plus jeunes, ce livre fait prendre conscience que le génome humain est un patrimoine de l'humanité, comme le rappelle l'article 1 de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme : « Le génome humain sous-tend l'unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine ainsi que la reconnaissance de leur dignité intrinsèque et de leur diversité ». ■ TB

Abonnement professionnel

Accès à la **Lettre bimensuelle Biotech.info 3.0** à chaque parution ainsi qu'à l'intégralité du **site www.biotechinfo.fr** (articles enrichis, actualités ne paraissant pas *in extenso* dans la Lettre, archives).

Tarif d'abonnement (pour 1 lecteur, dégressif selon le nombre de licence) :

- abonnement de base : 730 € TTC
- université, bibliothèque académique, centre de documentation : 490 € TTC
- start-up de moins de 5 ans, en incubateur, en pépinière : 290 € TTC
- étudiants : 150 € TTC

L'imputation des frais d'abonnement au budget de formation permanente de votre entreprise est possible (selon conditions de la circulaire 471 du 17/08/1989 dont, sur demande, une copie peut être mise à votre disposition).



↳ www.biotechinfo.fr

BIOTECH.INFO
3.0

www.biotechinfo.fr

Une publication d'Expression Biotech SAS

Directrice de la publication : Thérèse Bouveret - contact@biotechinfo.fr

Rédaction : redaction@biotechinfo.fr - www.biotechinfo.fr

Service abonnements et commercial : abonnements@biotechinfo.fr

Parc technologique Biocitech 102, avenue Gaston Roussel 93230 Romainville

Société immatriculée au RCS Bobigny 800 791006