



Opinions Libres

le blog d'Olivier Ezratty

Startups scientifiques : biotechs 2

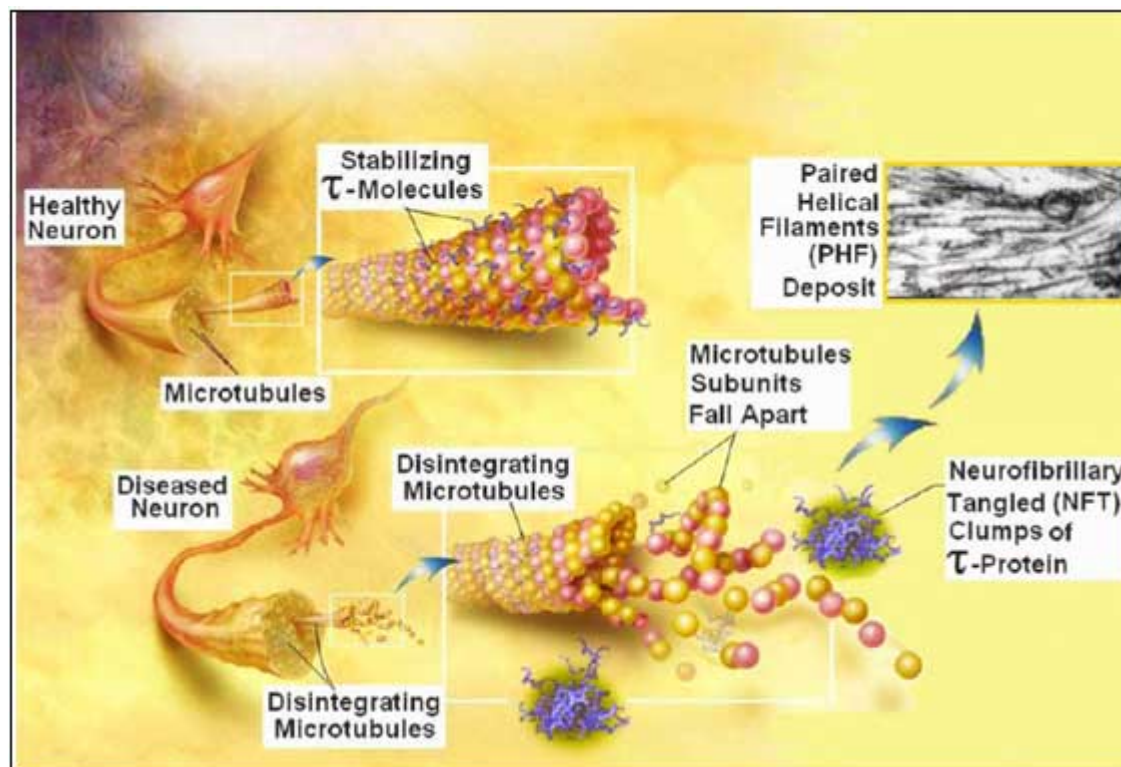
Vous êtes encore au milieu d'une série d'articles destinée à valoriser les startups scientifiques. La **première partie** expliquait pourquoi elles méritaient notre attention, comment elles reprenaient du poil de la bête et quels étaient leurs facteurs clés de succès. Une **seconde partie** faisait un panorama rapide de leur écosystème en France.

La **troisième**, la **quatrième** et la **cinquième partie** vous proposaient un panorama thématique de quelques startups scientifiques françaises et étrangères du domaine de la santé avec celles de la génomique et des analyses biologiques puis de l'imagerie et l'instrumentation médicale, des medtechs logicielles et des biotechs. Nous sommes ici dans la seconde partie d'une revue de quelques startups des biotechs démarrée après un **panorama général et un tour des biotechs en cancérologie**. D'autres domaines y sont couverts, dans les maladies neurodégénératives, en cardio-vasculaire, en diabétologie, dans les maladies virales et ensuite, dans diverses maladies rares.

Biotechs dans les maladies neurodégénératives

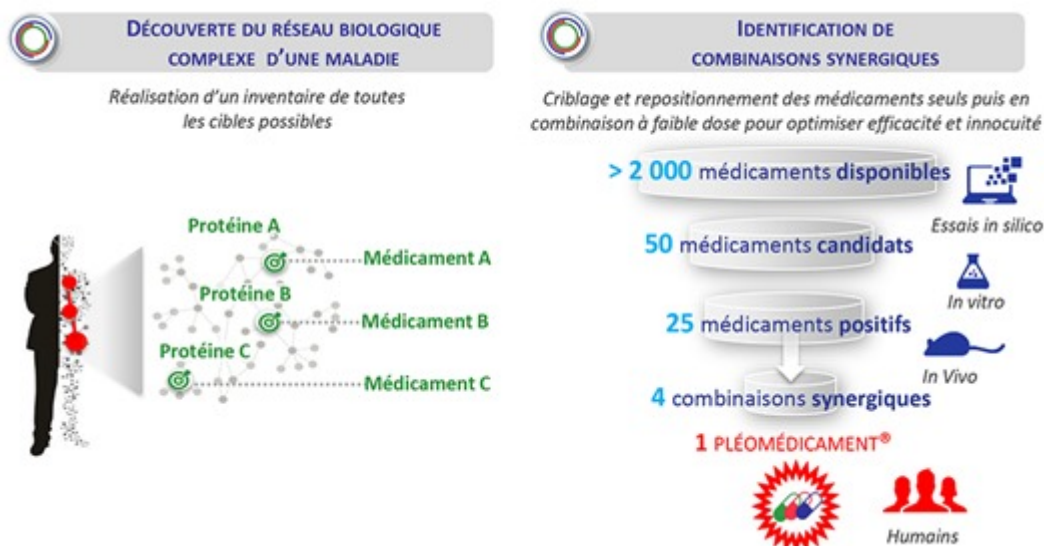
Les maladies neurodégénératives affectent en priorité les personnes âgées avec un coût humain, sociétal et économique très élevé pour la prise en charge des malades, surtout en fin de vie. Nombre de projets de recherche visent à mieux comprendre comment ces pathologies attaquent le système nerveux et surtout les liaisons entre cellules nerveuses dans le cerveau. Voici quelques startups françaises qui se positionnent dans ce secteur.

BrainVectis est une startup spécialisée en thérapies géniques ciblant les maladies neurodégénératives comme celles d'Alzheimer et de Huntington. Elle vise à stopper leur progression en rétablissant le métabolisme normal du cholestérol cérébral, notamment son élimination. Chez les patients atteints par ces maladies, l'expression atténuée du gène, le CYP46A1, limite les effets d'une enzyme du métabolisme du cholestérol. Elle a comme conséquence, d'après ce que j'ai compris, de générer un excès de fibrines "tau" qui s'agrègent autour des microtubules dans les axones ou dans les cellules gliales (qui entourent les cellules nerveuses et les axones dans le cerveau). Le traitement proposé consiste à ajouter par thérapie génique ce gène dans le cerveau des patients, via des adéno-virus. La société basée au CEA à Fontenay-aux-Roses dans les Hauts de Seine a levé 1m€ en septembre 2016, finançant les tests de pharmacologie pré-cliniques. Le premier essai clinique sur la maladie Huntington est prévu en 2019. Il sera suivi si tout va bien d'essais cliniques sur Alzheimer en 2021. C'est une spin-off de l'INSERM dont elle valorise des brevets.



Trophos est une biotech de Marseille, spin-off du CNRS créée en 1998, ayant développé une plateforme de criblage de molécules qui lui sert à créer une famille de traitements de maladies neurodégénératives et certaines myopathies. Le criblage permet de tester plein de combinaisons de molécules sur des cellules, de manière très robotisée, pour découvrir des principes actifs plus rapidement. Des traitements sont testés en phases précliniques et cliniques. La société créée en 1999 a levé \$40m en capital risque dont une partie auprès de l'AFM-Téléthon. Elle a été acquise début 2015 par Roche, pour \$545m, une rare sortie de ce niveau pour les biotechs françaises.

Pharnext est spécialisé dans le traitement de maladies neurologiques. Ils proposent ce qu'ils appellent de la médecine combinatoire qui associe divers traitements à faible dose, ciblant de nouvelles indications. Pour ce faire, ils détectent les différents facteurs de perturbations associées aux maladies en exploitant les données de génomique. Cela leur permet d'identifier des combinaisons efficaces de médicaments existants qui agissent simultanément sur plusieurs perturbations moléculaires. Le processus de découverte s'apparente à du "big data" de la biologie avec une vision statistique de tests de combinaisons. Lorsque le "réseau biologique" d'une maladie est constitué, il leur sert à identifier 50 médicaments candidats parmi les médicaments déjà approuvés via une année de criblages "in silico" (donc, par logiciel). Ces combinaisons de médicaments sont alors soumises à un criblage in-vitro (en éprouvettes ou boîtes de Pétri) sur des cellules spécifiques de la maladie à traiter, seuls puis en combinaisons. Les combinaisons de médicaments plus efficaces que ceux qui sont pris individuellement sont retenues pour être testées sur des animaux. Ensuite, on passe en phases cliniques sur l'homme. La société créée en 2007 a levé \$20m, et notamment chez Truffle Venture.



MedDay Pharmaceuticals est spécialisé dans le traitement des maladies neurodégénératives, à commencer par la sclérose en plaques progressive qui est la plus difficile à traiter des scléroses en plaques. La société a été créée en 2011 et est hébergée à l'ICM, l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière de Paris. Elle repose sur les travaux de son cofondateur, Frédéric Sedel, un neurologue de La Pitié Salpêtrière. La startup a levé en tout \$49m dont \$38,5m€ en 2016 qui serviront à mener une étude clinique de phase III aux USA pour leur MD1003 et de préparer son lancement commercial en Europe. Techniquement parlant, le MD1003 est une biotine (vitamine B) qui réactive la production de myéline, ces lipides qui entourent les axones reliant les nerfs du cerveau entre eux et conditionnent le transport des flux nerveux. Dans la sclérose en plaque, le mécanisme de production de la myéline par les cellules de Schwann qui entourent les axones est attaqué par le système immunitaire du patient. MedDay a aussi dans son pipeline des traitements sur l'autisme et sur la maladie d'Alzheimer.

Biotechs cardiovasculaires

Le traitement des pathologies cardiovasculaires passe en premier lieu par l'analyse d'ECG, déjà vue dans une **partie précédente**, puis par des techniques d'**imagerie médicale et opératoires diverses**. Il existe aussi des biotechs dans le traitement des pathologies cardiovasculaires !

Anapurna Therapeutics est à l'origine d'une thérapie génique de traitement de la cardiomyopathie associée à l'ataxie de Friedreich., une maladie rare due à une mutation dans le gène de la frataxin qui entraîne des troubles neurologiques et cardiaques. On est ici dans un marché plus que niche. La société créée à l'origine sous l'appellation AAVLife est basée à Paris et a levé en tout \$12m. Elle a fusionné en 2016 avec l'américain Avalanche Technologies pour devenir Adverum Biotechnologies, une entreprise américaine de thérapies géniques qui avait elle-même levé \$70m avant d'être introduite en bourse en 2014. La solution est actuellement en train de terminer la phase clinique I et II et se prépare à la phase III.

CellProthera, basée à Mulhouse, vise à régénérer le cœur après un infarctus du myocarde via une implantation de cellules souches. Le greffon est produit par un automate en une dizaine de jours. L'implantation se fait via une sonde, sans procéder à une chirurgie invasive. La société a levé 8,3m€ début février 2017 en complément de 20m€ levés précédemment.

Je suis tombé par hasard dans CBInsight sur l'histoire de **Laguna Pharmaceuticals**, une biotech qui planchait sur un traitement de la fibrillation atriale évoquée **au sujet de Cardiologs** et que

la solution logicielle de Cardiologs permet de détecter de manière précoce. La société était allée jusqu'en phase 3 clinique, réalisée sur 600 patients, et avait alors découvert des effets indésirables de son traitement qui ne s'étaient pas manifestés en phase 2. En conséquence de quoi la société a fermé boutique ! Ce sont les risques, courants, de ce métier !

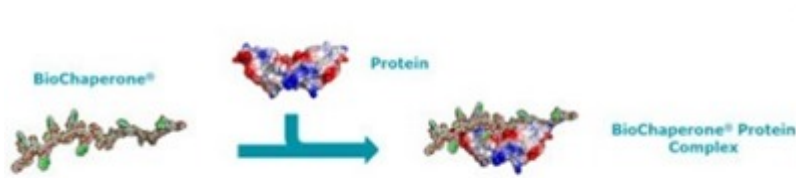
HeartGenetics est une startup du Portugal croisée au Web Summit de Lisbonne en novembre 2016 qui développe des tests génétiques ciblés sur la détection de pathologies cardiaques. Elle utilise une technologie existante connue de génotypage à base de biopuces ADN (Microchip arrays). Elle a été financée par des VCs portugais en 2013.

nanoSanguis est une startup polonaise également vue au Web Summit. Elle a créé un sang artificiel à base de micro-billes et de minéraux permettant le transport d'oxygène. Il est bien évidemment biocompatible. La startup lancée en 2015 a été financée dans le cadre de projets européens. Les applications ? Gérer les urgences, notamment des accidents de la route graves. Ce sang peut aussi alimenter en oxygène des organes de transplantation en cours de transport.

Biotechs en endocrinologie

Continuons avec quelques startups du champ de la diabétologie qui est un peu moins actif que les autres. Malgré les progrès en génomique et thérapies géniques, on ne sait toujours pas rétablir le fonctionnement d'un pancréas dont les cellules bêta produisant l'insuline et sont attaquées par le système immunitaire du patient (diabète type I). Il est tout aussi difficile de traiter durablement la résistance à l'insuline qui se manifeste dans le diabète type II. Les recherches et startups sont plutôt tournées vers les medtechs avec des capteurs de glycémie continue et/ou non invasifs et les pompes à insuline.

Adocia est une société française à l'origine d'une technologie à applications multiples, les BioChaperones, des molécules capables d'encapsuler des protéines thérapeutiques pour favoriser leur préservation, leur transport et leurs effets. Ces BioChaperones sont créées sur mesure pour les protéines auxquelles elles sont associées. Ces BioChaperones tirent leur nom des chaperones, des protéines qui servent à aider les protéines à se former après leur sortie des ribosomes dans les cellules. L'un des premiers marchés visés est celui de l'insuline pour les diabétiques type 1. Ils ont en tests cliniques quatre insulines : deux ultra-rapides, la Lispro U100 et la U200, une rapide, la HinsBet U100 et un mélange d'insuline lente à base de glargine (qui l'isole et permet sa libération progressive pendant la journée) et une insuline rapide. Ils développent aussi un glucagon utilisant leur procédé. Le glucagon est une protéine qui joue le rôle inverse de l'insuline et génère la production de glucose dans le sang par le foie (par métabolisme des lipides). Il est utilisé, normalement rarement, pour traiter rapidement les graves hypoglycémies et par injection. La société a aussi développé deux hormones hypoglycémiantes qui sont prescrites aux diabétiques type 2, les BioChaperone Lispro Pramlintide et la BioChaperone Lispro Exenatide. La société avait signé fin 2014 un partenariat avec l'un des leaders mondiaux de l'insuline, l'américain Eli Lilly, pour le développement et les essais cliniques des BioChaperone Lispro. Celui-ci a généré plusieurs millions d'Euros de licences pour la société. Mais ce contrat avec Eli Lilly se termine début 2017. Basée à Lyon, la société créée en 2005 a levé \$37m auprès d'investisseurs français classiques et a été introduite en bourse en 2012. Son revenu de 22m€ en 2016 est en décroissance par rapport aux 36,9m€ de 2015, du fait de baisse des licences et de R&D sous contrat.



Beta-O2 Technologies est une startup israélienne ayant créé le pancréas bio-artificiel implantable βO . Il intègre de véritables îlots de Langerhans qui contiennent des cellules produisant de l'insuline et mesurant aussi la glycémie du patient. L'appareil se pose sur le ventre du diabétique avec un cathéter. L'appareil doit être alimenté en air tous les jours, pour fournir l'oxygène nécessaire à la vie des cellules biologiques. Le procédé est unique et semble révolutionnaire mais la startup n'a pour l'instant levé que \$2m alors que les premiers tests ont démarré en 2014. Il doit donc y avoir un os quelque part !

Biotechs en thérapies antivirales et antibactériennes

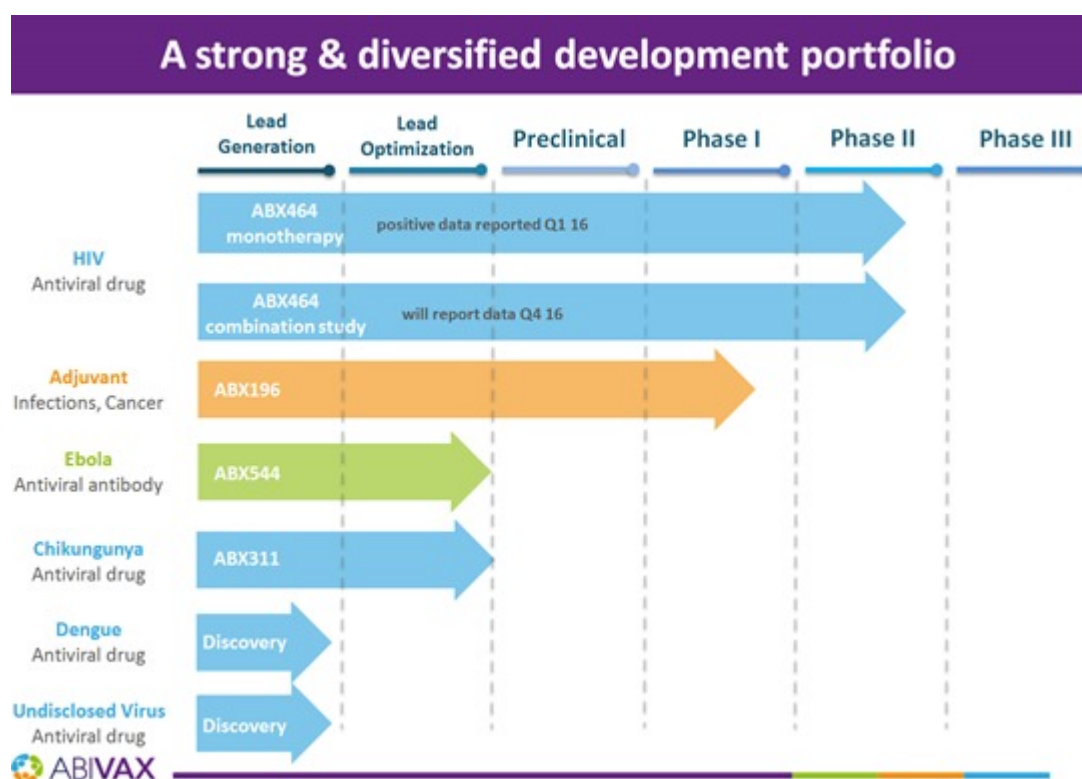
Le domaine des maladies bactériennes et virales est aussi actif, avec la particularité d'avoir des variétés géographiques. Certaines pathologies se développent plutôt dans les pays émergents, comme Ebola, et ne bénéficient pas des mêmes investissements que les pathologies qui affectent les pays développés.

Eligo Biosciences est une startup bien connue, cofondée et dirigée par Xavier Duportet qui est aussi à l'initiative de l'évènement Hello Tomorrow. Elle est spécialisée dans la création d'antibiotiques ciblés. En clair, la société produit des antibiotiques par synthèse et modification d'ADN avec le fameux ciseau d'ADN Crisp-Cas9. Ces antibiotiques sont adaptés au cas par cas pour cibler les bactéries responsables d'infections. Cela permet notamment de mieux cibler les bactéries visées plutôt que de tirer au tromblon avec les antibiotiques habituels qui peuvent avoir tendance à ratiboiser la flore intestinale. Cela permet aussi de limiter les effets de résistance aux antibiotiques. La startup est hébergée à l'Institut Pasteur à Paris. la société a levé à ce jour un peu plus de \$2m qui lui ont notamment permis d'équiper leur laboratoire avec différentes machines de PCR et de robotisation d'expérimentation. La société n'en est pas encore au stade pré-clinique. Xavier Duportet avait fait une thèse en biologie de synthèse à l'INRIA et au MIT.



Theravectys est une entreprise francilienne de biotechnologies issue de l'Institut Pasteur qui développe des vaccins utilisant des vecteurs lentiviraux qui permet de déclencher une réponse immunitaire cellulaire efficace, applicable aux maladies virales comme le SIDA, les maladies bactériennes ainsi que certains cancers et en particulier des leucémies. Elle utilise des vecteurs permettant d'éliminer les cellules infectées. Elle a levé en tout \$28m dont un dernier tour en 2013 et auprès, principalement, d'investisseurs français. La société a connu des difficultés début 2016 avec une **interdiction temporaire** de produire certains de ses vaccins suite à une inspection de l'ANSM, l'Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments. Les vecteurs lentiviraux sont des types de rétrovirus qui peuvent s'attaquer à des cellules en pénétrant la membrane de leur noyau. Les vecteurs d'ADN peuvent modifier l'expression des gènes des cellules cibles pendant plusieurs mois. Ils peuvent s'attaquer aussi bien aux cellules qui se divisent que celles qui ne se divisent pas comme les nerfs (**source**). Autres sociétés du secteur : InvivoGen, Addgene, Vectalys.

Abivax est une startup parisienne qui développe des traitements antiviraux et des vaccins, focalisés sur les maladies infectieuses sévères et mortelles comme le SIDA, l'hépatite B, Ebola, la dengue et le chikungunya. Ils sont issus de divers instituts de recherche dont l'Institut Curie, le CNRS, et divers laboratoires de recherche américains. Ils ont un laboratoire de recherche à Montpellier. La société a fait son introduction en bourse en 2015 et obtenu un financement de R&D de 8,4m€ par Bpifrance en janvier 2017 dans le cadre des Programmes d'Investissements d'Avenir (PIA). Les produits développés sont dans des phases d'avancement différentes, le plus avancé étant en étude clinique de phase II.



En périphérie de ce domaine, on peut aussi citer **DBV Technologies**, une société créée en 2002, qui avait levé \$28m puis fait son IPO au Nasdaq en 2012 pour lever \$40m puis a levé 200m€ en 2015. Sa valorisation est de \$1,67B ! La société est spécialisée dans le traitement des allergies alimentaires. Elle a développé à la fois des traitements par immunothérapie sous les marques

Viaskin Peanut, Milk et Egg correspondantes à trois allergies courantes et une technique d'administration du traitement, l'immunothérapie épicutanée sous la marque Viaskin qui utilise un patch électrostatique qui s'applique sur la peau pour la faire réagir à un allergène en présence du traitement. Le Viaskin Peanut est le traitement le plus avancé de tous : il est en phase III d'études cliniques et aux USA. La société est basée à Montrouge en Région Parisienne. Elle a conçu son propre outil industriel de production du Viaskin. Comme la société est cotée, elle **documente très bien** l'état de ses études cliniques.

Maat Pharma traite les déséquilibres de la flore intestinale avec des applications dans les leucémies et les infections ostéo-articulaires. Ils utilisent une microbiothérapie autologue, c'est-à-dire personnalisée en fonction du système immunitaire du patient. La startup lyonnaise a été créée en 2014 et a déjà levé \$10m, notamment auprès des fonds Seventure Partners et CIC-CM Innovation, de la pharma Biocodex et d'INRA Transfert dont ils doivent probablement valoriser des brevets.

Enterome Bioscience traite les pathologies de la flore intestinale avec des tests de profilage du microbiome détectant les altérations génétiques et les facteurs environnementaux qui déséquilibrent la flore intestinale, à partir de l'examen des bactéries récupérées dans les selles. 2000 patients ont été recrutés aux USA et en Europe pour les premiers tests cliniques. La startup parisienne créée en 2012 a levé \$36m.

TargEDys traite des troubles de l'alimentation allant de la boulimie à l'anorexie. La startup rouennaise créée en 2011 a levé \$6,5m. Elle est issue de 10 ans de recherche de la faculté de médecine de Rouen. Ils ont découvert une bactérie qui produit la protéine ClpB qui imite l'hormone de la satiété (α - MSH). Ils ont publié en 2016 la découverte du rôle de cette protéine qui agit aussi comme un régulateur de la satiété au niveau du cerveau.

Biotechs dans les maladies rares ou orphelines

Les maladies rares et orphelines comprennent les maladies d'origine génétique :

Sensorion est une société de R&D créée en 2009 et basée à Montpellier qui est spécialisée dans le traitement des pathologies de l'oreille interne (vertiges, surdité, acouphènes) par des chimiothérapies. Elle valorise des travaux de recherche qui proviennent de l'INSERM et son équipe fondatrice en est issue. Ses traitements présentent la particularité d'être assimilables par voie orale ou intraveineuse, ce qui est moins intrusif et risqué qu'une injection au travers du tympan. Elle est positionnée sur un marché moins encombré et à la frontière des maladies rares, mais 140 millions de personnes en seraient atteintes dans le monde. Bref, si les phases cliniques se poursuivent nominalement, le marché accessible pourrait être significatif.

Therachon développe une protéine recombinante, dérivée de la forme soluble du récepteur FGFR3 (facteur de croissance de fibroplaste, un des composants d'armature des cellules), pour le traitement de l'achondroplasie, la forme la plus courante de nanisme génétique. La société basée à Nice a levé \$40m dont un tour de \$5m début 2017, avec un changement de CEO à la clé. Bpifrance est au capital de la société ainsi qu'INSERM Transfert Initiative et deux fonds américains (OrbiMed et Versant).

Lysogene est une startup créée en 2009 qui développe une thérapie génique de traitement d'une maladie orpheline, Sanfilippo A, qui s'attaque notamment au système nerveux des enfants et affecte un individu sur 100 000 en moyenne dans le monde. Elle est liée à des déficiences génétiques qui perturbent la génération de certaines enzymes "gloutonnes" des lysosomes, des

organelles des cellules qui servent à recycler des protéines du métabolisme cellulaire. La société a réalisé une introduction en bourse sur Euronext Paris de 22,6m€ début février 2017. Elle est sortie de la phase clinique II. La société avait sinon levé 15m€ auprès notamment de Bpifrance et Sofinnova.

Ce panorama ne serait pas complet sans évoquer le laboratoire **Généthon** et sa récente spin-off industrielle, **YposKesi**. Cofinancée par Bpifrance, l'AFM-Téléthon et le fonds d'investissement SPI - Société de Projets Industriels - issu des Programmes d'Investissements d'Avenir (PIA), elle prend le relai de Biopark Evry, une première unité de production de thérapies géniques lancée en 2012. YposKesi est une plateforme industrielle qui devrait faire 13 000 m² avec 300 ingénieurs, pharmaciens et experts, sachant qu'elle en compte un peu plus de 120 aujourd'hui, issus de Généthon BioProd et de l'Institut I-Stem, spécialisé dans les cellules souches et les maladies monogéniques (liées à des modifications d'un seul génome). YposKesi produira dans un premier temps des thérapies géniques en phases d'essais cliniques, ciblant diverses maladies rares à commencer par les myopathies qui sont à l'origine de la création de l'AFM-Téléthon. L'approche industrielle est du registre de la "tech for good" : l'idée n'est pas de faire du profit coûte que coûte, mais de proposer des thérapies à un prix permettant à la structure de se développer, mais sans logique financière débridée. L'industrialisation de la production vise à faire baisser les prix des thérapies. C'est très bien à ceci près qu'il faudrait pendre haut et court l'inventeur du nom de la société pas des plus facile à retenir !

Terminons par un petit tour par l'étranger avec **Unity Biotech**, une startup de San Francisco qui planche sur l'élimination des cellules sénescents de l'organisme. Ces cellules sont celles qui cessent de se diviser. Elles constituent un mécanisme de défense contre le développement de tumeurs indésirables. Mais ces cellules qui vieillissent restent dans le corps et s'accumulent avec l'âge. Elles ont tendance devenir inflammatoires et à perturber les cellules avoisinantes. Leur élimination permet de limiter ces effets, notamment dans le cas d'arthrite osseuse, d'athérosclérose, et diverses autres pathologies. Bref, c'est un moyen de limiter le vieillissement, un bien vaste programme ! Et la société a levé \$116m et ce n'est qu'une des startups américaines positionnées dans le domaine de la lutte contre le vieillissement ! D'autres startups américaines essaient de limiter le vieillissement en ralentissant l'érosion des télomères, les extrémités des chromosomes dont la taille diminue à chaque division cellulaire. La lutte contre le vieillissement est l'un des gros investissements des biotechs dans la Silicon Valley.

Conclusion

Après ce long parcours bien dense qui néanmoins fera râler ceux qui ne sont pas cités, on peut constater la grande diversité des startups du secteur des biotechs, liée à la variété des pathologies et des approches thérapeutiques. L'homme sait beaucoup de choses sur le vivant mais il en ignore tout autant si ce n'est plus. Il tâtonne. Il expérimente. La complexité du vivant dépasse l'entendement par rapport à un simple programme PHP !

Il est rare qu'un nouveau traitement fonctionne à 100%. Après des tests cliniques, surtout en phase III, on constate qu'il fonctionne sur 15% à 70% des patients. C'est très variable. Il faut combiner les traitements entre eux et la combinatoire élevée entrant en jeu en fait un casse-tête complexe à résoudre. L'intelligence artificielle sauce Watson met son grain de sel pour compiler toutes les données disponibles mais le résultat est aussi une statistique indiquant que, compte-tenu de la connaissance disponible, tel ou tel traitement a x% de chances de guérir un malade, et avec un écart type significatif. Bref, à ce stade de nos connaissances, la vie et la mort ne sont pas déterministes. Mais pas à pas, la mort recule et la vie est préservée, grâce aux scientifiques et

aux entrepreneurs de ce secteur qui ont une vision très long terme de leur mission. Je leur dis : bravo et merci !

Les biotechs sont un assemblage d'un grand nombre de marchés de niches. Les montants de levées de fonds cités ci-dessus sont parfois contre-intuitifs, avec des montants très élevés pour des maladies très rares et moins élevés pour des maladies communes. C'est lié à l'encombrement thérapeutique des pathologies courantes. Cela rappelle un adage connu dans l'entrepreneuriat selon lequel il vaut mieux une grande part d'un petit gâteau qu'une petite part d'un grand gâteau.

Ce marché demande des capitaux significatifs et de quoi tenir dans la durée. Les entrepreneurs doivent maîtriser un cycle d'évaluation avec de nombreuses étapes, puis aborder la phase de l'industrialisation et de la commercialisation. Souvent, ils passent le relai en cours de route à des CRO ou à des entreprises de pharma établies. Dans ce marché, les exits sont inscrites dans le marbre. Il est difficile pour une startup de biotech de rester indépendante longtemps. Ces startups restent des sous-traitants de R&D des plus grands. Il est donc encore moins évident de créer des équivalents des GAFAs dans ce secteur, a fortiori pour des startups françaises. Il n'empêche qu'à force de persévérance, on y arrivera peut-être un jour !

Je m'attaquerai dans les épisodes suivants à un panorama de startups scientifiques dans d'autres domaines, notamment liées à l'environnement durable.

Cet article a été publié le 14 mars 2017 et édité en PDF le 11 mai 2019.
(cc) Olivier Ezratty - "Opinions Libres" - <https://www.oezratty.net>