

# BIOTECH FINANCES

Éléments Essentiels d'Information - Essential Elements of Information

## TWB RALLIE LE MONDE À SON PANACHE BLANC

**D**epuis sa création en 2012, Toulouse White Biotechnology (TWB) connaît un succès indéniable. Le démonstrateur préindustriel dans les domaines des biotechnologies blanches, basé en Midi-Pyrénées, sert de modèle en France et à l'étranger. L'unité mixte de services, dotée de 20 M€ sur 10 ans par l'ANR au titre du Programme d'Investissements d'Avenir, fonctionnant sous la triple tutelle de l'INSA, de l'INRA et du CNRS, accélère le passage de l'académique aux applications industrielles. Pierre Monsan, son directeur fondateur, explique les facteurs décisifs de sa réussite.

**BIOTECH FINANCES :** Quels sont aujourd'hui les marqueurs fondamentaux de votre succès ?

**Pierre Monsan :** Quelques exemples récents illustrent nos succès. La création de nouvelles entreprises au sein même de TWB telles qu'EnobraQ, ayant un procédé biologique de capture du CO<sub>2</sub> atmosphérique ou industriel par des levures, Carbios qui s'est appuyée sur notre savoir-faire afin de mettre au point du plastique biodégradable grâce à des enzymes et Amoeba, accompagnée pour industrialiser la production d'amibes afin de nettoyer et éliminer les légionelles de l'eau. 57 projets ont ainsi été gérés depuis 4 ans.

**BF :** Comment avez-vous bâti ce démonstrateur préindustriel ?

**P. M. :** Nous devons trouver une nouvelle façon de financer des programmes de recherche afin de permettre

l'exploration de domaines scientifiques inconnus sans imposer un cadre trop rigide et de générer de la propriété intellectuelle. C'est de là qu'est venue l'idée de créer le consortium public-privé, avec un droit d'accès des partenaires industriels qui serait réinvesti dans des projets de

recherche risqués. Ensuite, il était nécessaire d'optimiser le processus de valorisation et de transfert de technologie. Dès le départ, nous avons intégré au sein de TWB un business développeur scientifique avec une expérience industrielle solide. Il fallait encore simplifier le processus d'allocation de la valeur des résultats. Chez TWB, la propriété intellectuelle issue des projets industriels appartient entièrement aux entreprises. En revanche, il y a des discussions sur une « prime de succès ». Si les objectifs sont atteints, cette prime peut représenter jusqu'à 3 fois le coût total de la recherche. Enfin, la mission de TWB est de transformer du carbone issu de ressources renouvelables à l'aide d'outils biologiques. C'est pourquoi nous nous interrogeons systématiquement sur les problèmes d'éthique soulevés avec un philosophe de l'École supérieure d'éthique des sciences (ESES) de l'Institut catholique de Toulouse (ICT).

**BF :** Quel est aujourd'hui le rayonnement international de TWB ?

**P. M. :** Dans le consortium de TWB, nous avons réuni, dès la création en 2012, 30 partenaires de petite à très grande taille venant de France, des États-Unis, de Suisse, de Belgique et de Chine. Le succès est tel qu'à Singapour et en Tunisie, des agences de valorisation de la recherche nous ont approchés pour s'inspirer du modèle de TWB. ●



Pierre Monsan

« Nous laissons la PI aux entreprises et négocions des primes au succès. »

57

projets de recherche et développement ont été conduits par TWB entre 2012 et 2015.

45

partenaires privés et publics font partie du consortium TWB en date du 1<sup>er</sup> janvier 2016 : 30 entreprises, 4 fonds d'investissement, 2 sociétés de valorisation et 9 partenaires publics.

18 M€

de contrats signés à fin 2015. L'objectif de 21,8 M€, fixé en 2011 pour 2019, est déjà presque atteint.

Paul Therrien

### LA SEMAINE EN BREF

Abivax, Ablynx, Adocia, Anova-Plus, La Fondation Toulouse Cancer Santé, GeNeuro, Genopole, iDD biotech, Implplanet, InFlectis BioScience, Inventiva, Koelis, MaxiVAX, ... - La francophone de la semaine : Emmanuelle Meuillet, p. 2

### LES TITRES

DBV, Nestlé : patch gagnant !, p. 3 - Ixaltis sous contrôle avec 8 M€, p. 4 - IBM Watson Health, futur grand de la santé ?, p. 8 - Les deals de la semaine écoulée en Europe, au Québec et en Israël, p. 8

### LES ENTREPRENEURS

De g. à dr. : David Schilansky (DBV Technologies), p. 3 - Roberto Gradnik (Ixaltis), p. 4



### LES TÉMOINS

De g. à dr. : Dominique Seigneur (Allergies Québec), p. 3 - Eric Rambeau (MyoPowers), p. 4



### DOSSIER SPÉCIAL TWB



Avec EnobraQ, l'interview exclusive de Thierry Mandon, Deinove, Amoeba, L'Oréal et Total, p. 5 à 7

**Abivax** (FR0012333284 - ABVX) recrute un premier patient dans la seconde étude de phase IIa pour le candidat-médicament ABX464 dans le sida.

**Ablynx** (BE0003877942 - ABLYNX) impliquée dans la recherche de candidats dans la sclérose en plaques, l'immunologie, l'oncologie et l'hématologie lève 74,2 M€ via un placement privé contre les 60 M€ initialement prévus.

**Adocia** (FR0011184241 - ADOC) et Lilly (US5324571083 - LLY) annoncent des résultats positifs d'une étude de phase I évaluant l'insuline ultrarapide BioChaperone Lispro U100 chez des sujets japonais.

**Anova-Plus** reçoit une subvention de 101 k€ de FranceAgriMer pour le développement d'un test ADN de terrain pour la détection de l'alternariose de la pomme de terre.

La **Fondation Toulouse Cancer Santé** et l'Institut de recherche Pierre Fabre, acteurs majeurs du campus de l'Oncopole de Toulouse, créent une chaire de recherche intégrée aux équipes du Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT). Cette chaire, financée pour une durée de 5 ans à part égale entre la Fondation Toulouse Cancer Santé et l'Institut de recherche Pierre Fabre, sera dédiée à la recherche en immuno-oncologie.

**GeNeuro** (CH0308403085 - GNRO) annonce le traitement des premiers patients de son étude de phase IIb dans la sclérose en plaques.

**Genopole** voit 5 projets et sociétés qu'il accompagne nommés lauréats du Concours mondial d'innovation 2030 en phase d'amorçage : Acticor Biotech, AP Advance, Endodiag, PiLi et Traaser.

**iDD biotech** obtient 2 nouveaux brevets pour ses anticorps : l'un aux États-Unis pour iDD002 et l'autre en Chine pour iDD001.

**Implanet** (FR0010458729 - IMPL), implants vertébraux et implants de chirurgie du genou, nomme Mary E. Shaughnessy en qualité de nouvelle administratrice.

**Inventiva** et Boehringer Ingelheim signent un partenariat pour développer de nouveaux traitements exploratoires contre la fibrose pulmonaire idiopathique. Inventiva pourrait recevoir jusqu'à 170 M€ hors redevances.

**Koelis** reçoit l'approbation de la FDA pour son dispositif Trinity, premier cartographe du cancer de la prostate, intégrant l'échographie 3D et le savoir-faire de Koelis dans la fusion d'images.

**MaxiVAX**, entreprise privée suisse, obtient un

prix doté de 271 800 € pour évaluer son vaccin anticancéreux MVX-ONCO-1 dans une étude de phase II en Suisse. Le prix a été attribué au Dr Nicolas Mach, directeur scientifique de MaxiVAX et inventeur de cette technologie d'immunothérapie novatrice.

**Nanobiotix** (FR0011341205 - NANO) établit une preuve de concept préliminaire avec son produit leader NBTXR3 et va recevoir un paiement d'étape d'I M\$ (893 k€) de son partenaire taiwanais PharmaEngine, lié à l'injection d'un premier patient en Asie (Philippines), dans le cadre de l'essai dédié au sarcome des tissus mous.

**Néovacs** (FR0004032746 - ALNEV) lance une augmentation de capital de 8 M€ avec maintien du droit préférentiel de souscription et annonce sa participation à la conférence Bio International 2016 du 6 au 9 juin.

**Oncodesign** (FR0011766229 - ALONC) obtient un nouveau brevet clef de l'Office européen des brevets pour ses molécules inhibitrices de kinases issues de la technologie Nanocyclix.

**Pixium Vision** (FR0011950641 - PIX) reçoit l'autorisation au Royaume-Uni pour l'essai clinique d'IRIS II, un système de vision bionique doté d'une caméra bio-inspirée et d'un implant épitréminien explantable de 150 électrodes.

**Theranexus** atteint le critère principal dans son étude de preuve de concept du THN102 dans la somnolence diurne excessive.

**Tremplin Entreprises**, co-organisé par le Sénat et l'ESSEC, sélectionne 9 start-up dans la catégorie Sciences de la vie. Les innovations, qui seront présentées aux investisseurs lors de la finale le 20 juin au Sénat, couvrent les domaines medtech, biotech et biocleantech : molécule anti-stress, seconde peau, radiothérapie, thérapies ciblées, bioconversion, anticorps, optique médicale, médicaments innovants, etc. Les 9 lauréats recherchent des montants entre 500 k€ et 14 M€ pour un montant cumulé de 45,3 M€.

**TxCell** (FR0010127662 - TXCL) et le Lübeck Institute of Experimental Dermatology (LIED) en Allemagne annoncent leur collaboration pour le développement de CAR-Tregs dans la pemphigose bulleuse.

**Valbiotix** boucle un second tour de table de 2,2 M€ auprès de Sofimac Partners et Poitou-Charentes Innovation, rejoints par Nestadio Capital qui concrétise par la même occasion son premier investissement dans les biotechnologies.

## En chiffres

# 24 M€

C'est le prix auquel bioMérieux (FR0010096479 - BIM) acquiert la société allemande Hyglos, spécialisée dans la détection des endotoxines dans les produits pharmaceutiques, substances pouvant provoquer de la fièvre et situées dans la membrane externe de certaines bactéries.

# 6 M€

InFlectis BioScience lève 6 M€ dans un tour de financement de série A pour la réalisation d'un essai clinique de son candidat-médicament IFB-088. Le financement a été codirigé par CMC-CIC Innovation et Remiges Ventures avec la participation de ses actionnaires historiques, Go Capital et Participations Besançon.

# 26,8 M€

La Danoise Genmab (GEN) reçoit un paiement d'étapes de 26,8 M€ de Janssen, déclenché par la première vente de Darzalex en Europe.

## La francophone de la semaine : Emmanuelle Meuillet

Après un séjour aux États-Unis de 1996 à 2014, cette Alsacienne d'origine, spécialisée en oncologie, vient de cofonder une start-up à Toulouse, Theraxen Technologies, qui a comme objectif de développer de nouveaux agents anticancéreux pour s'attaquer aux tumeurs agressives. Dans le pipeline de la jeune pousse se trouvent de petites molécules inhibitrices de protéines qui favorisent et entraînent le développement de métastases. Ces dernières ont été brevetées de l'autre côté de l'Atlantique en 2013 et un « *candidat est à définir et à caractériser d'ici début 2017* », dit-elle. La société démarrée grâce aux apports des 5 associés a désormais besoin de 3 à 5 M€ pour passer à la prochaine étape. Depuis 2 ans, Emmanuelle Meuillet, CEO de Theraxen, mène ses recherches au sein de l'Institut des technologies avancées en sciences du vivant - centre Pierre Potier, un des nouveaux bâtiments de l'Oncopole de Toulouse où la « *dynamique est intéressante, car on passe de l'ITAV à Evotec, d'Evotec à Pierre Fabre, puis à l'Oncopole...* » En 2009, elle participait à la création de Phusis Therapeutics alors qu'elle était basée à Tuscon. Près de 18 ans passés aux États-Unis via un post-doc à Chicago et un poste d'enseignante-chercheuse à l'université de l'Arizona lui ont donné le goût d'entreprendre. « *La valorisation et l'exploitation d'un brevet peuvent se réaliser soit en collaboration étroite avec une biotech soit en créant sa propre start-up* », souligne Emmanuelle Meuillet. « *J'ai opté sans hésiter pour la seconde option* ».



Emmanuelle Meuillet, CEO et cofondatrice de Theraxen Technologies

# DBV, NESTLÉ : PATCH GAGNANT !

**E**n 2021, DBV Technologies, active dans l'immunothérapie épicutanée, devrait voir son test de diagnostic de l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) chez le nourrisson fleurir sur le marché mondial, grâce un accord conclu avec le géant de l'agroalimentaire Nestlé. Les termes de l'accord prévoient que DBV assurera le développement clinique et la fabrication de son test innovant MAGIC, un patch standardisé prêt à l'emploi, tandis que Nestlé Health Science, la filiale santé du groupe suisse, s'occupera de sa commercialisation globale, dont elle possèdera le droit exclusif. Elle procédera en contrepartie à un versement initial de 10 M€ et des paiements d'étapes pouvant atteindre 100 M€. DBV touchera également des royalties sur les ventes mondiales et facturera un prix d'approvisionnement majoré à Nestlé Health Science. « Notre produit a un potentiel de vente certain puisque l'allergie est très répandue aux États-Unis, en Europe et en Chine, nos 3 marchés prioritaires », anticipe David Schilansky, directeur général délégué de DBV Technologies. La société biopharmaceutique initiera directement une phase III en 2018, pour une commercialisation en 2021 après approbation par les autorités réglementaires des pays concernés.

## Retour aux sources

Créée en 2002, la société de Montrouge avait lancé ce patch à ses débuts, en 2003. Elle l'avait déclaré comme outil de diagnostic, jusqu'à ce qu'il soit reclassé par les autorités réglementaires comme outil nécessitant un développement pharmaceutique en 2004, période où la société avait opéré un shift stratégique vers le thérapeutique, laissant ainsi son test de diagnostic vivoter sur le marché. « Ce partenariat représente en quelque sorte une renaissance de notre patch puisque nous allons procéder à son développement pharmaceutique, en utilisant cette fois notre toute nouvelle technologie Viaskin », dit David Schilansky. Viaskin, patch électrostatique qui administre l'allergène directement sur la peau, est une technologie non invasive et



David Schilansky

« Avec une réserve de 300 M€ en cash, nous avons de quoi voir venir. »

auto-administrée, qui a de nombreuses applications potentielles en immunothérapie. Viaskin Peanut, pour l'allergie à l'arachide, et Viaskin Milk, pour l'APLV IgE-médiée, sont respectivement en phases III et II. La société développe également d'autres produits dans les vaccins et les maladies auto-immunes. Point de vue financier : « Nous possédons une réserve de cash de 300 M€, donc nous avons de quoi voir venir », affirme David Schilansky. Cotée sur Euronext (FR0010417345 - DBV) et première société française à s'être doublée au Nasdaq (DBVT), DBV est détenue à 85 % par des actionnaires américains. Elle a levé 40 M€ en 2012 lors de son IPO

sur Euronext Paris, 30 M\$ (26,9 M€) via un placement privé aux États-Unis en 2013 et 130 M\$ (116,4 M€) en 2014 en se listant sur le Nasdaq. Elle a ensuite récolté 300 M\$ (268,7 M€) supplémentaires sur le Nasdaq en juillet 2015 pour assurer sa transition de biotech à société pharma. ●

Viviane de Laveleye

**30 %**

des enfants de moins de 2 ans présentent des symptômes qui peuvent relever de l'allergie au lait, très longue à diagnostiquer. Elle touche 2 à 3 % des enfants en bas âge.

**40 M€**

C'est le budget consacré à la R&D (incluant G&A) en 2015, chiffre qui pourrait doubler en 2016.

**140**

C'est le nombre de salariés de DBV Technologies, présente en France et aux États-Unis, dont une centaine est affectée à la R&D.

## Opinion de Dominique Seigneur, directrice du développement et des communications chez Allergies Québec



“

Cette association entre DBV Technologies et Nestlé Health Science est assez naturelle et va avoir un effet de levier important pour le produit de DBV. Nestlé a une belle réputation en Amérique du Nord et DBV commence à avoir sa renommée. Ce sont 2 joueurs clefs en termes de diagnostic et de traitement des allergies aux protéines de lait de vache. Ce qui est particulier au niveau des patches de DBV, c'est qu'il s'agit d'une nouvelle technologie pouvant ouvrir la porte à une guérison permanente – ou devrais-je dire une désensibilisation – par rapport aux allergies alimentaires, ce qui n'existait pas jusqu'à maintenant. Lorsque l'on traite des réactions allergiques, on agit en urgence en injectant de l'adrénaline, mais on ne travaille pas à long terme à l'éviction des allergies alimentaires. DBV est une des premières compagnies à le faire.

”

# IXALTIS SOUS CONTRÔLE AVEC 8 M€

Ce n'était pas une levée de fonds des plus faciles, mais les résultats prometteurs amont s'avéraient plutôt convaincants pour les VC. Ixaltis, société spécialisée dans la recherche biopharmaceutique et le développement clinique axés sur les maladies génito-urinaires, vient de compléter son premier cycle de financement. Le montant, 8 M€, a été souscrit par IRDInov, IXO Private Equity, Principia SGR, Pierre-Olivier Goineau et Sofimac Partners via son fonds d'amorçage le FPCI Émergence Innovation 1. La start-up qui a son siège social à Toulouse, et bientôt sa base opérationnelle au Technopole d'Archamps près de Genève afin d'être « dans un pôle riche en sociétés biotech » aux dires de son dirigeant, entame ainsi solidement sa seconde phase de développement. Elle utilisera les fonds levés afin de mener à bien les essais cliniques de phases IIa et IIb d'une des 3 molécules issues de la recherche de Sanofi pour des indications primaires dans le domaine de l'incontinence urinaire. Roberto Gradnik, CEO de la jeune pousse, ancien VP de Merck-Serono et président de l'European Biopharmaceutical Enterprises, l'a cofondée il y a 2 ans avec Philippe Lluell, Christian Chavy, Pascal Rischmann et Xavier Gamé. Ensemble, ils avaient avancé le fonds d'amorçage, une somme non dévoilée mais néanmoins suffisante pour « mener les études précliniques sur la molécule phare Litoxetine IXA-001, condition nécessaire afin d'obtenir les 8 M€ », explique le patron de la start-up française. Un montant de 2,8 M€ d'OSEO a également été avancé à Ixaltis pour le projet de recherche industriel Magenta, axé sur les maladies urogénitales.

## Un marché à saisir

Avec 80 % de cette première levée de fonds, Ixaltis peut entamer en cette fin d'année une preuve de concept avec des CRO aux États-Unis et en Europe, auprès de 300 patients, sur l'indication d'incontinence urinaire mixte chez les femmes. Le reste de la somme sera alloué à l'essai de phase IIa, prévu mi-2017 avec une quarantaine d'hommes en post-prostatectomie souffrant d'incontinence à l'effort. « Les



Roberto Gradnik

« Les experts cliniques saluent les résultats d'IXA-001. »

*domaines dans lesquels nous avançons sont plutôt ouverts, les besoins médicaux ne sont pas satisfaits et la Litoxetine pourrait offrir une solution viable pour de nombreux patients d'après les réactions très enthousiastes d'experts cliniques », souligne Roberto Gradnik, avant de préciser qu'Ixaltis a été créée pour être une mécanique à « développer et commercialiser des produits obtenus par le biais de licences et d'acquisitions dans la sphère urogénitale ». Si les résultats d'études cliniques pour IXA-001 s'avèrent positifs, Ixaltis compte aller chercher un partenariat avec une pharma pour lancer sa phase III et Sanofi recevra des redevances. Le moment sera alors venu pour une prochaine levée de fonds, nécessaire au développement des 2 autres molécules de son*

pipeline : IXA-002 et IXA-003, respectivement des inhibiteurs MAO A-B et B. Les 2 ayant été précédemment étudiées à travers une phase I chez Sanofi, des preuves précliniques additionnelles de concept sont anticipées en 2017 pour une indication urologique. ●

Paul Therrien

5 ou 6

C'est le nombre maximal de salariés prévus dans l'équipe permanente d'Ixaltis, dont la structure légère est basée plutôt sur un réseau international de consultants.

400

millions de personnes dans le monde, principalement des femmes, souffrent d'incontinence urinaire.

893 M€

C'est le marché global potentiel du développement de produits génito-urinaires, visé par Ixaltis.

## Opinion d'Éric Rambeaux, CEO de MyoPowers



“ Dans les domaines urogénitaux en général et de l'incontinence urinaire en particulier, il ne s'est presque rien passé depuis les 20 à 25 dernières années, surtout en comparaison de l'évolution constatée en oncologie ou pour le diabète, par exemple. Ixaltis fait partie des sociétés qui attirent l'attention depuis un certain temps. Ce que je trouve le plus engageant, c'est la tendance de fond. Les VC ont un intérêt nouveau pour ce secteur, qui a pourtant été considéré dans le passé comme un peu tabou. La levée de fonds réussie par l'équipe d'Ixaltis et menée par Roberto Gradnik est là pour le prouver. Avec MyoPowers dans le *medical device* et Ixaltis développant des molécules porteuses acquises chez Sanofi, nous avançons dans la bonne direction de manière complémentaire. Il y a un vrai besoin médical à combler quand on sait que sur le seul territoire des États-Unis, 500 000 femmes sont sujettes à une forme d'incontinence urinaire sévère. ”

# ENOBRAQ : PÉPITE DE TWB ET SOFINNOVA

**E**nobraQ est une belle illustration du potentiel effet de levier généré par la collaboration entre Toulouse White Biotechnology et ses partenaires, dont Sofinnova Partners, qui est à l'origine de la création de la start-up fin 2015, à partir d'un projet couvé préalablement au sein du démonstrateur. La biotech développe un procédé biologique d'utilisation des rejets de CO<sub>2</sub> comme source de carbone pour la production de composés chimiques grâce à des levures génétiquement modifiées. Cette société est issue du projet Carboyeast, sélectionné par TWB lors de son premier appel à projets de recherche « précompétitifs » en 2012. Carboyeast, soumis par une équipe pluridisciplinaire du Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés (LISBP) de l'INSA Toulouse, a été financé par TWB pendant près de 3 ans avant d'être proposé aux partenaires du consortium. Sofinnova Partners a alors investi 1,3 M€ via son fonds Green Seed Fund dans le démarrage d'EnobraQ. « *Le fonds de capital-risque s'est impliqué davantage que pour un simple investissement, qui consiste généralement à miser sur un projet et une équipe portés par un entrepreneur. Ici, aucun des 3 chercheurs à l'origine du projet ne souhaitait devenir entrepreneur. C'est Sofinnova Partners qui a joué ce rôle en chiffrant, structurant et organisant juridiquement EnobraQ, en collaboration avec TWB* », explique Michaël Krel, collaborateur senior au sein de Sofinnova Partners et directeur général d'EnobraQ.



Michaël Krel

« **L'effet TWB : des investissements initiaux contenus et une vitesse d'opérabilité.** »

*sous forme de transferts de technologie vers des groupes industriels ou, dans certains cas, par la création de start-up, schéma qui a été favorisé dans notre cas, notamment car la technologie était encore à un stade très précoce* », expose Michaël Krel. L'autre part de l'activité de TWB est la collaboration de recherche sur les projets compétitifs. « *Nous avons un contrat significatif avec TWB, qui nous héberge, met à notre disposition un certain nombre de chercheurs - nous n'avons qu'un salarié - et nous donne un accès à ses laboratoires et plateformes communes. Grâce à cela, même si nous rémunérons TWB, nous n'avons pas dû procéder à de gros investissements initiaux. Nous avons pu être opérationnels très rapidement et, par la suite, avoir une sortie de cash lissée au fil du temps.* » En avril dernier, les fonds Anriga Partners, IRDInov (tous deux partenaires de TWB) et CEA Investissement ont rejoint Sofinnova Partners pour un nouveau tour de financement de 2,9 M€, afin de permettre à EnobraQ d'atteindre sa preuve de concept avancée d'ici fin 2017. « *Être membre de TWB a été facilitateur pour l'établissement de la confiance des investisseurs membres du consortium, du fait qu'ils se trouvaient en terre connue* », admet le CEO d'EnobraQ. « *Au même titre que pour les investisseurs, l'écosystème TWB va faciliter le contact avec certains industriels avec lesquels nous serons amenés à discuter, ainsi qu'avec le monde académique pour les expertises techniques dont nous aurons besoin* », prévoit-il. ●

Viviane de Laveleye

## Facilitateur

« *La vocation de TWB est de valoriser les résultats de la recherche précompétitive, soit*

## TWB : UN EXCELLENT MODÈLE

**Thierry Mandon, secrétaire d'État chargé de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, était récemment en visite officielle à Toulouse White Biotechnology.**

**BIOTECH FINANCES : Qu'est-ce qui caractérise le mieux Toulouse White Biotechnology à vos yeux ?**

**Thierry Mandon :** Toulouse White Biotechnology, c'est d'abord une gouvernance de grande qualité. Au-delà des investissements soutenus par le Programme d'Investissements d'Avenir et du business model, c'est aussi la confiance et la qualité de l'intégration des hommes dans l'écosystème toulousain et plus largement en France qui ont fait le succès de TWB, y compris à l'international.



Thierry Mandon

« **La réussite passe par l'association de process innovants portés par la recherche publique et l'industrie.** »

**BF : Est-ce la meilleure voie pour développer la bioéconomie et préparer un monde sans pétrole ?**

**Thierry Mandon :** Une plateforme technologique de haut niveau associée à une gouvernance public-privé et combinée à une relation gagnant-gagnant avec la recherche publique est le bon modèle, quel que soit le thème de travail. Dans le spatial ou dans les *advanced manufacturing*, cette organisation qui associe process innovants et partenariats entre équipes de recherche publique et industriels ou entrepreneurs est porteuse de développement. TWB se trouve de fait sur la bonne voie pour nous préparer à ce nouveau monde des énergies renouvelables.

**BF : Si vous aviez à synthétiser le succès depuis votre observatoire ministériel ?**

**Thierry Mandon :** Je dirais qu'il faut pour cela investir dans des plateformes de hautes technologies, faire confiance aux écosystèmes et travailler avec la recherche publique, en simplifiant au maximum les relations contractuelles avec le privé.

Propos recueillis par Jacques-Bernard Taste

**4 ou 5**

projets précompétitifs par an sont sélectionnés par TWB depuis 2012, ce qui fait une vingtaine aujourd'hui. La plupart sont transférés à des groupes industriels sous forme de licences. Seule EnobraQ est devenue une start-up.

**30 à 50 %**

La technologie développée par EnobraQ permettra de diminuer de 30 à 50 % le coût de composés comme l'éthanol et contribuera à la réduction des gaz à effet de serre en capturant plusieurs centaines de millions de tonnes de CO<sub>2</sub> par an.

**2,9 M€**

Le 2<sup>e</sup> tour de financement, bouclé en avril dernier, permettra à EnobraQ d'atteindre d'ici fin 2017 sa preuve de concept : un fermenteur de 2 litres capable de produire de l'éthanol à partir d'une levure par injection de CO<sub>2</sub> et d'hydrogène.

## TWB, TREMPLIN D'OPTIMISATION DU DÉINOCOQUE

La biotech industrielle montpelliéraine Deinove (FR0010879056 - ALDEI), spécialisée dans le développement de procédés innovants de production de biocarburants et composés biosourcés, optimise depuis quelques semaines les flux métaboliques du châssis Déinocoque avec Toulouse White Biotechnology. Le projet est dirigé depuis Toulouse par Jean-Charles Portais au sein de la plateforme MetaToul du LISBP de l'INSA Toulouse et de l'infrastructure nationale MetaboHUB. Il consiste



Emmanuel Petiot

« En jeu, la rapidité et la qualité avec laquelle nous avons pu développer nos modèles métaboliques. »

à réaliser un inventaire de toutes les potentialités du micro-organisme de Deinove dans la production de molécules d'intérêts. « Ce partenariat contribuera à renforcer le savoir-faire unique que nous avons construit autour du Déinocoque », explique Emmanuel Petiot, directeur général de la société. « Notre bactérie présente des avantages majeurs comme châssis bioindustriel, l'objectif est d'accroître toujours plus ses performances afin d'aboutir à des procédés de production commerciaux dans les plus brefs délais. Cette collaboration présente un potentiel d'accélération significatif. » Deinove, société créée en 2006, est devenue partenaire de TWB dès la création du consortium en 2012. Grâce à ses 7 plateaux techniques de pointe et ses équipes scientifiques de haut niveau, le démonstrateur pré-industriel « couvre à peu près tous les champs des possibles entre la recherche exploratoire et la production des premiers lots : des efforts de recherche un

peu en aval, des procédés, de la fermentation et du scale up », reprend Emmanuel Petiot. « Potentiellement, seul TWB nous apportait ces outils adéquats de haute technicité, permettant de réaliser nos travaux aussi rapidement et de développer le dernier modèle métabolique dont nous avons besoin pour commercialiser le Déinocoque. » En plus des « incroyables opportunités de réseautage avec les PME et grands groupes ayant un intérêt dans ces domaines de la bioéconomie », la facilitation des formalités de contractualisation a été un avantage indéniable. « Les contrats sont déjà pré-signés dans le cadre du consortium », note Emmanuel Petiot. « Dans la mesure où nous nous lançons sur un projet, les questions légales peuvent être réglées en quelques semaines. Difficile de faire mieux. »

**12,4 M€**

C'est la position nette de trésorerie de Deinove fin 2015, à comparer à 2,2 M€ fin 2014.

**45**

Deinove compte parmi les 45 partenaires du consortium de TWB. La société est engagée dans ce partenariat depuis 2012.

**200 k€**

ont été obtenus par Deinove en étant lauréate de la phase d'amorçage de la 2<sup>e</sup> édition du Concours mondial d'innovation pour son programme R&D Dinoplast.

## INDUSTRIALISÉS AVEC TWB, LES BIOCIDES D'AMOEBEA VONT CONQUÉRIR L'EUROPE

Voici 2 ans qu'Amoeba (FR0011051598 - AMEBA), entreprise spécialisée dans le traitement biologique de l'eau à l'aide de biocides, et Toulouse White Biotechnology collaborent. Une relation pour le moins fructueuse : en janvier dernier, la biotech lyonnaise et le démonstrateur préindustriel annonçaient avoir produit, dans le cadre de leur partenariat de recherche, des amibes (*Willaertia magna C2c Maky*) en mesure d'éliminer le risque de présence de légionelles dans l'eau. D'ores et déjà, elle envisage la commercialisation de ce produit sur le marché européen pour fin 2016, sous réserve de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. « Nous cherchions un partenaire pour industrialiser notre bioprocédé avec des capacités d'accompagnement adaptées. Et nous avons contracté avec TWB car il était l'un des rares à pouvoir passer de 1 à

500 litres dans une continuité parfaite avec un niveau d'expertise extrêmement fort », indique Fabrice Plasson, président et cofondateur d'Amoeba, qui précise : « La production des amibes a été obtenue en levant différents verrous technologiques majeurs, que ce soit au niveau du développement d'un milieu de culture stable et économiquement viable, du passage de la culture en adhésion vers la culture en suspension et de l'expansion par 10 pour la concentration finale en amibes ». Le président d'Amoeba explique, par ailleurs, d'autres facteurs clés de la confiance envers TWB, au premier rang desquels se trouve le contrat de prestation de services sans aucun partage de la propriété intellectuelle. « Nous étions en confiance quant à la protection de l'ensemble de nos étapes d'industrialisation », confie Fabrice Plasson, qui ajoute : « Le deuxième élément a été l'échange technique, avec la mise en place au sein de TWB d'un responsable de projet d'Amoeba. Ceci a permis une mise en commun scientifique continuellement renouvelée depuis ». À ce jour, les 2 partenaires ont 4 autres projets en cours et entrent dans la phase d'optimisation des processus de bioproduction. Une collaboration qui, finalement, s'inscrit dans la durée avec, à la clef, les innovations adaptées à la conquête de nouveaux marchés.



Fabrice Plasson

« Passer de 1 à 500 litres avec le même partenaire. »

**21 Md€**

C'est le marché mondial des biocides chimiques.

**10**

C'est la multiplication de la concentration finale en amibes réussie par les équipes de TWB dans leur mission d'amener le procédé d'élimination biologique de légionelles dans l'eau au stade préindustriel.

**6**

personnes de TWB ont été mobilisées pour ce projet et les équipements de pointe du groupe ont été sollicités, notamment l'utilisation du robot de culture de 24 mini-réacteurs instrumentés (50 ml).

## TWB, PARTENAIRE DU DÉVELOPPEMENT DURABLE DE L'ORÉAL

Membre fondateur du consortium dès 2012, L'Oréal fait partie des grands groupes industriels qui ont trouvé en TWB un partenaire de choix pour la réalisation d'ambitions technologiques significatives, « *qui ne peuvent être portées par un acteur isolé, même un grand groupe* », précise Fabien Cabriol, directeur international



Fabien Cabriol

« Ce qui différencie TWB, c'est le débouché industriel qui est au cœur de ses ambitions. »

du département biotechnologie de L'Oréal. L'activité biotech du leader de la cosmétique consiste à développer en interne des matières premières captives, propriétaires, pour compléter l'offre des fournisseurs avec lesquels il travaille. « *En tant que partenaire, nous avons la possibilité d'influencer le type de projets qui vont être pris en charge par TWB et les financements qui vont leur être alloués. Nous avons aussi un droit de regard direct, un accès privilégié aux technologies développées en son sein* », explique le directeur biotech. Le 2<sup>e</sup> bénéfice du partenariat concerne les projets précis, propres à l'entreprise, pour lesquels elle peut s'appuyer sur les compé-

tences, l'expertise, les talents et la plateforme technologique de TWB. « *Très concrètement, nous travaillons sur des molécules spécifiques pour des bénéfiques cosmétiques et des technologies amont qui nous donnent accès à de la diversité moléculaire, c'est-à-dire à de nouvelles structures que nous ne pourrions pas synthétiser avec des procédés de chimie classique, même verte* », précise Fabien Cabriol. Ces efforts d'intégration de nouvelles technologies, avec la contribution de TWB, s'inscrivent dans les objectifs de développement durable du groupe, au sein de sa démarche *Sharing beauty with all*. « *Ce qui différencie TWB des formes de collaborations académiques classiques, c'est le débouché industriel qui est au cœur de ses ambitions. Il ne vise pas juste des projets amont, conceptuels mais plutôt la réalisation concrète d'objectifs à visée industrielle* », conclut Fabien Cabriol.

## TOTAL ET TWB BÂTISSENT L'USINE CELLULAIRE DE DEMAIN

Plusieurs millions d'euros sur 4 ans ! Le contrat de collaboration significatif signé entre Total et Toulouse White Biotechnology dès décembre 2013 n'aura pas manqué de marquer les esprits. Des retombées de taille pourraient en découler, dans la mesure où l'objectif poursuivi est de produire des molécules carbonées d'origine renouvelable comme alternatives aux produits issus des ressources fossiles. « *Nous ne pouvons pas donner les cibles précises de ce projet, mais il compte en effet au nombre des accords importants signés par notre groupe* », nous a confié Angélique Chanal, directrice adjointe des départements de biotechnologie

chez Total. Dans le cadre de ce partenariat, 7 chercheurs sont mobilisés à temps plein dans le Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés (LISBP), basé sur le campus de l'Institut national des sciences appliquées (INSA) de Toulouse, dont 1 chercheur détaché de l'équipe R&D biotechnologies de Total. Ensemble, ils s'emploient à construire une nouvelle souche microbienne, véritable « usine cellulaire » en utilisant des techniques de pointe de biologie synthétique pour modifier à façon ce micro-organisme. « *Le détachement*



Angélique Chanal

« TWB favorise une émulation non-compétitive entre les grands industriels. »

de notre chercheur au sein d'un laboratoire académique n'aurait pas été aussi aisé à réaliser sans l'aide de TWB. L'interface juridique dont nous avons bénéficié nous a permis de gagner beaucoup de temps », reprend Angélique Chanal, qui note également l'élément déterminant de confiance dans la collaboration avec TWB. « *Les partenaires du consortium sont choisis de manière à éviter les compétitions directes* », souligne-t-elle. « *Cela favorise les synergies et l'élaboration avec d'autres industriels de projets plus risqués visant à développer des molécules cibles communes, mais pour des marchés différents.* » Une interaction à très haut potentiel, véritable booster pour les grands industriels et TWB.

**10**

grands groupes sont membres de TWB : Adisseo, Agilent Technologies, Sofiprotéol, Givaudan, L'Oréal, Michelin, Roquette Frères, Solvay, Tereos et Total.

**100 %**

des nouveaux produits L'Oréal présenteront un profil environnemental ou social amélioré d'ici 2020. Ce taux était de 74 % en 2015 et de 67 % en 2014.

**4<sup>e</sup>**

Total est la 4<sup>e</sup> compagnie pétrolière et gazière internationale.

**7**

chercheurs sont mobilisés à temps plein, sur une durée de 4 ans pour le programme Total-TWB.

**96 000**

collaborateurs travaillent chez Total dans les secteurs industriels d'exploration et de production de pétrole et de gaz naturel, raffinage et distribution, énergies nouvelles, trading et chimie.

## IBM Watson Health, futur grand de la santé ?

Depuis longtemps, IBM lorgne du côté de la santé, avec d'autant plus d'insistance que certains de ses concurrents se sont déjà bien engagés et engrangent de la visibilité (Google, Amazon, Oracle). Ginni Rometty, la CEO d'IBM, s'est d'ailleurs efforcée de faire passer le message lors du dernier World Health Care Congress à Washington. Elle y a évoqué l'engagement historique de Big Blue dans la santé, petite pique pour ses concurrents tout en soulignant le rôle central que doit jouer l'informatique cognitive. « Une informatique cognitive qui est le futur de la santé » dit Mme Rometty, et qui doit transformer les industries de soins de santé selon 3 axes majeurs : réinventer la découverte, changer les processus de délivrance et transformer le bien-être. Voilà donc l'ambitieux programme d'IBM Watson Health, la dernière *business unit* du groupe qui regroupe ses capacités d'analyse de données ainsi que son activité de cloud. Mais au-delà de cela, Watson Health est surtout le vaisseau amiral d'IBM pour entrer dans cette informatique de 3<sup>e</sup> génération (cf. blog de Bertrand Duperrin). En effet, Watson, en relation avec Novartis et Pfizer, s'efforce de rationaliser les processus de découvertes de nouveaux médicaments, de nouvelles associations ou de nouvelles indications



pour des médicaments déjà enregistrés. Pour réaliser cela, les logiciels intègrent des données de génomique, de physiologie, de biochimie, en un mot de recherche translationnelle, mais sur une échelle encore inconnue, en allant fouiller dans les données enfouies au sein des instituts de recherche ou des laboratoires pharmaceutiques. En investissant le champ de l'oncologie avec le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), IBM s'attache à imaginer de nouvelles voies de délivrance, basées notamment sur l'intégration de données structurées et non structurées de diagnostic, de thérapie de plans de traitements ainsi que de données patients (dossiers médicaux). IBM Watson devient un outil d'aide à la décision thérapeutique en aidant les médecins oncologues à déterminer le bon traitement en fonction des contraintes spécifiques d'un patient donné. Et très rapidement, Watson devrait contractualiser avec d'autres centres de cancérologie US comme la Cleveland Clinic ou le MD Anderson Cancer Center. Consciente de l'inflation des données dans notre vie numérique et de la proportion importante de l'absence de structuration de ces données, Ginni Rometty est en passe de transformer le « vieux » géant à grands coups de rachats (près de 3,6 Md€ pour acquérir Phytel, Explorys, Merge et Truven).

## VEILLE STRATÉGIQUE

Les deals de la semaine écoulée en Europe, au Québec et en Israël - source : Bureau van Dijk - BvDinfo\*

NOM DE L'ACQUÉREUR	PAYS	NOM DE LA CIBLE	PAYS	NATURE DU DEAL	STATUT DU DEAL	VALEUR DEAL EUR
JAZZ PHARMACEUTICALS PLC	IE	CELATOR PHARMACEUTICALS INC.	US	Acquisition 100%	Pending - awaiting regulatory approval	1,350,035.73*
MYRIAD GENETICS INC.	US	SIVIDON DIAGNOSTICS GMBH	DE	Acquisition 100%	Completed	50,000.00*
EXISTING INVESTORS		ARGEN-X NV	NL	Capital Increase 13.49%	Announced	30 003,00
		BIOTAGE AB	SE	Minority stake 5.127%	Completed	10,192.00*
INSTITUT REGIONAL DE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL DE MIDI-PYRENEES SA	FR	IXALTIS SAS	FR	Minority stake unknown %	Completed	8 000,00
ADDEX PHARMA SA	CH	ADDEX THERAPEUTICS SA	CH	Capital Increase 13.043%	Completed	3,810.57*
		NEURON BIO SA	ES	Capital Increase 24.949%	Announced	3,107.00*
SHAREHOLDERS		BIOTICA BIOQUIMICA ANALITICA SL	ES	Minority stake unknown %	Completed	700.00*
LABORATORIO REIG JOFRE SA	ES	GEADIC BIOTEC AIE	ES	Acquisition increased from 50% to 100%	Completed	638.00*
CLARIANT FINANCE (LUXEMBOURG) SA	LU	BIO SPECTRUM, INC.	KR	Minority stake 17%	Completed	n.a.
ALTO INVEST SA	FR	IMMUPHARMA PLC	GB	Minority stake unknown %	Completed	n.a.
ALIVIRA ANIMAL HEALTH LTD	IE	LABORATORIOS KARIZOO SA	ES	Acquisition 60%	Announced	n.a.

\* Bureau van Dijk (BvDinfo) édite une gamme d'outils d'informations sur les entreprises associant des données de qualité à de puissants logiciels de restitution. La société est considérée comme l'un des leaders du marché du marketing informationnel et financier.

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à l'hebdomadaire BIOTECHFINANCES : 44 lettres imprimées par an + la BioMap France + l'offre web et mobile + l'accès aux archives (accès intégral plein tarif/1 an start-up)

Je règle  1 302,80 € TTC (1 an - société > 3 ans)  651,40 € TTC (1 an - start-up < 3 ans)

À réception de facture  Par virement bancaire à réception de facture et du RIB  Par chèque à l'ordre de Biotech Finances EEI  
 Par carte bancaire (remplir les informations d'identification de CB ci-contre) CB :  Visa  Mastercard N° ..... Expire fin : ...../.....  
 Cryptogramme (3 chiffres figurant au dos de la carte) .....

Date et signature obligatoires :

Nom ..... Prénom .....  
 Société ..... Fonction .....  
 Adresse .....  
 CP ..... Ville .....  
 Téléphone ..... Mail .....

À renvoyer à Biotech Finances • 108 rue Bossuet, 69006 Lyon • mail : abonnement@biotech-finances.com • fax : 09 80 08 51 46

Biotech finances est une lettre hebdomadaire imprimée et en ligne publiée par les Éditions Européennes de l'Innovation.  
 • Éditeur, rédacteur en chef : Jacques-Bernard Taste - jbtaste@biotech-finances.com  
 • Rédaction : Paul Therrien, ptherrien@biotech-finances.com - Viviane de Laveleye, vdelaveleye@biotech-finances.com - Marie-Françoise Villard - H. Ella - redaction@biotech-finances.com - Yasmine Ziat  
 • Maquette : Laure Pascal - www.jp-infographie.eu  
 • SERVICE ABBONNEMENTS : Bénédicte Pociello - 04 81 91 60 88 bpociello@biotech-finances.com

• Société éditrice : Éditions Européennes de l'Innovation au capital de 40 326 euros  
 • Siège social : 108 rue Bossuet, 69006 Lyon - France  
 • Tél : +33 (0)980 08 51 45 • Fax : +33 (0)980 08 51 46  
 • RCS Lyon : 480 764 398  
 • Commission paritaire : 0616 1 79205 • ISSN : 1298-9428  
 • Prix du numéro : 40,60 euros HT  
 • Prix de l'abonnement annuel : 1 276 euros HT (44 numéros par an)  
 • Site web : www.eei-biotechfinances.com  
 • Publicité : +33 (0)980 08 51 45  
 • Imprimeur : Maqprint, 3 rue Thomas-Edison - B.P. 59 - 87202 Saint-Junien

• Québec : EEI Eléments Essentiels d'Information - Biotechfinances c/o Lette & Associés 630, boulevard René-Lévesque Ouest - bureau 2800 - Montréal QC H3B 1S6 Canada.  
 • Tél : 00 (1) 438 800 28 29

