

ÉDITO

Le moustique, ami ou ennemi de l'homme ?

Le moustique transmet par piqûre des maladies parasitaires ou virales telles que le paludisme, Zika, ou Chikungunya. Des épidémies dont on ne vient pas à bout malgré le progrès des programmes ou actions à grande échelle.

Le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) a été saisi le 12 octobre 2015 par la Ministre de l'environnement d'alors, Ségolène Royal, sur une demande d'éclairage sur les avantages et les inconvénients de l'utilisation des moustiques génétiquement modifiés (GM) pour lutter contre des moustiques vecteurs de maladies. Le HCB a publié le 7 mai dernier un Avis sur l'utilisation de moustiques (GM). Sa présidente, Christine Noiville, se félicite qu' « en collaboration avec le CNEV (Centre National d'Expertise sur les Vecteurs), le HCB ait mis à profit son expérience variée (scientifique, juridique, sociologique, citoyenne) au service d'une problématique de santé majeure ».

Créée en décembre 2008, cette instance indépendante rend des avis sur toutes les questions intéressant les biotechnologies. Les deux groupes de travail, Comité scientifique (CS) et Comité éthique, économique et social (CEES), ont émis un rapport à partir duquel a été élaboré l'Avis consultable en ligne sur le site du HCB.

Peu de traitements, ni de vaccins adaptés sont disponibles à ce jour, les molécules insecticides de synthèse « qui font l'objet d'importantes restrictions d'utilisation, peuvent être inefficaces, notamment du fait de l'émergence d'une résistance à leur action chez les moustiques » précise l'Avis. La lutte antivectorielle (LAV) qui vise à >> suite page 2

TRIBUNE LIBRE

**La Donnée :
l'ADN des sciences de la vie**

La donnée joue désormais un rôle essentiel en matière de recherche dans les sciences de la vie. Nous entendons par là les données numériques stockées, transmises et analysées sur du matériel informatique. Le coût de production des données baisse brutalement, mais ce n'est pas tout : l'analyse des données progresse grâce à de meilleurs outils analytiques, notamment l'utilisation accrue de l'intelligence artificielle.

Tandis que le rythme des découvertes scientifiques s'accélère, les résultats génèrent une valeur ajoutée considérable. La difficulté consiste dès lors à gérer la croissance exponentielle du volume des données à l'aide d'une infrastructure de stockage complémentaire et accélératrice du processus de découverte, et permettant d'étendre la capacité facilement et économiquement. Récemment, l'Institut australien de recherche sur le génome, l'AGRF, confronté à l'explosion de son volume de données, qui avait triplé en deux ans et demi, a été contraint de supprimer des données ayant moins d'un an pour pouvoir stocker des jeux de données plus récents. De nombreux instituts de recherche sont actuellement confrontés au même problème, ou le seront bientôt.

La meilleure solution consiste à se pencher sur la vie de la donnée tout au long du processus de découverte : ingestion, analyse, stockage. En réalité, plusieurs équipements se chargent vraisemblablement d'ingérer les données, avec plusieurs processus analytiques en parallèle ou en séquence, et les données archivées peuvent être de nouveau exploitées ultérieurement pour une analyse supplémentaire, puis réarchivées. Les besoins de stockage étant différents à chaque étape du processus, une solution de stockage multiniveau constitue la réponse optimale.

Les scientifiques doivent avoir un accès aux données, constant et indépendant de considérations informatiques comme le système d'exploitation, le protocole ou encore l'emplacement de stockage. Une approche multiniveau, aux performances et aux capacités d'archivage évoluant de manière indépendante, et permettant une gestion des données basée sur des règles, est donc nécessaire, de même qu'un accès partagé aux données pour les workflows collaboratifs. Alors que de nouvelles alliances se forment et que de nouvelles technologies émergent, l'infrastructure de stockage doit offrir la souplesse suffisante pour s'adapter à ces changements, afin de faciliter les processus dynamiques de la recherche et surtout de ne pas ralentir les progrès de la science.



■ GABRIEL CHAHER

VICE-PRÉSIDENT GLOBAL MARKET
DEVELOPMENT CHEZ QUANTUM

SOMMAIRE

PORTRAIT SOCIÉTÉ	3
Lysogene avance à pleine vapeur	
INTERVIEW	4-5
Thierry Stadler - président du pôle IAR	
BOURSE ILS BOUGENT	5
PORTRAIT	6
Data'Stat, une équipe de statisticiens dans le domaine agricole	
TECHNOLOGIE	7
Les TIC et la santé, des relations complexes	
RENDEZ-VOUS	8
LE PORTRAIT DE LA SEMAINE Frédérique Vidal	

Adocia, société biopharmaceutique spécialisée dans le traitement du diabète avec des formulations innovantes de protéines approuvées, a annoncé le 1^{er} juin le lancement de la première étude clinique de phase 2 qui compare directement deux formulations « ultra-rapides » d'insuline. BioChaperone® Lispro, une formulation « ultra rapide » d'insuline lispro à Fiasp, la seule formulation « ultra rapide » d'insuline récemment approuvée par l'EMA (Europe) et la Health Canada et Novolog®, une insuline analogue à action rapide, après administration de chaque traitement par une pompe à insuline.

Le **bisphénol A (BPA)** a été reconnu comme un « perturbateur endocrinien » par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) dans un communiqué du 17 juin. Le bisphénol A, utilisé notamment dans l'industrie du plastique, était déjà présent sur cette liste des « substances extrêmement préoccupantes » pour sa toxicité sur le système reproductif. L'ECHA reconnaît désormais que ce BPA a aussi des caractéristiques des perturbateurs endocriniens (PE), ces substances nocives pour le fonctionnement hormonal. Le ministère français de la Transition écologique et solidaire salue cette décision. Pour rappel, c'est l'ANSES qui a porté le dossier à l'ECHA au nom de la France. Selon un sondage IFOP-Génération Futures, 90% des français sont favorables à ce que Nicolas Hulot, ministre de la transition écologique et solidaire, et le gouvernement amplifient la politique de lutte contre les PE. Alors que la Commission Européenne votera le 4 juillet sa proposition de texte sur les critères définissant les PE dans le cadre des législations pesticides et biocides, Génération Futures et trois sociétés savantes se mobilisent pour qu'une dérogation à leur exclusion des pesticides ne soit pas adoptée sous la pression des lobbies.

Le pneumologue Michel Aubier fait tousser le Sénat !

Alors chef du service de pneumologie de l'hôpital Bichat à Paris, le professeur Michel Aubier a été auditionné par la commission d'enquête sénatoriale sur le coût économique et financier de la pollution de l'air le 16 avril 2015, en tant que représentant de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). Il avait alors minimisé l'effet de la pollution, et notamment du diesel, sur la santé publique et déclaré n'avoir « *aucun lien d'intérêt avec les acteurs économiques* » du secteur. Et ces propos rassurants sur les impacts de la pollution de l'air n'étaient pas réservés au Sénat : Michel Aubier intervenait régulièrement dans les media (pour assurer par exemple dans l'émission de France 5 Allô Docteurs du 1^{er} mars 2016 qu'il ne pensait pas « *que le fait d'être exposé à une pollution ambiante, comme on en a dans des villes comme Paris, prédispose au cancer du poumon* »).

Loin d'apaiser les inquiétudes sur l'impact des particules fines, ses propos ont fait sursauter certains sénateurs, des associations de prévention et d'amélioration de la qualité de l'air ; Et plusieurs media (Libération, Le Canard Enchaîné, Le Monde,...) ont mené l'enquête. Il s'est immédiatement avéré que Michel Aubier avait quelque peu omis de mentionner ses liens avec l'industrie, et en l'occurrence, notamment avec le groupe pétrolier Total pour qui il travaillait depuis 1997 en tant que « médecin-conseil de la direction générale » et membre du conseil d'administration de la Fondation Total depuis 2007.

Ré-invité au Sénat en mars 2016 pour s'expliquer, l'intéressé a reconnu une rémunération de 50 à 60 000 € par an depuis 1997, et n'avoir pas pensé à mentionner ce lien car il ne sentait pas en situation de conflit d'intérêt. Cette appréciation très personnelle de ce lien d'intérêt avec Total - puis de sa rémunération annuelle qui dépasse en fait largement 100 000 € - constitue néanmoins un mensonge et a empêché les sénateurs de juger ses propos en connaissance de cause. Le Sénat s'est donc constitué partie civile en mars dernier, rejoint par les ONG Génération Futures et Ecologie sans frontière. Le procès de Michel Aubier pour témoignage mensonger s'est tenu le 14 juin au Tribunal correctionnel de Paris. Un tel chef d'accusation est passible de cinq ans de prison et 75 000 € d'amende.

Clément, le Parquet - qui rendra sa décision le 5 juillet - réclame uniquement 30 000 €. Mais l'essentiel est sans doute que ce procès et l'intérêt qu'il suscite soulignent une demande croissante de probité et de transparence, y compris dans le domaine de la santé : les conflits d'intérêts servent généralement quelques personnes en nuisant au plus grand nombre...

■ VÉRONIQUE PARASOTE

É D I T O (suite de la page 1)

éliminer les moustiques vecteurs, reste donc une priorité.

Dans la panoplie des outils LAV à la disposition des autorités, la technique RIDL développée par Oxitec est « *la seule qui soit développée à un niveau opérationnel : elle vise à réduire une population de moustiques par des lâchers récurrents et massifs de mâles transgéniques stérilisants* ». Deux autres techniques, à un stade plus précoce de R&D, reposent sur un forçage génétique (FG) visant à propager un caractère génétique dans une population naturelle, soit pour rendre les moustiques incapables de transmettre des agents pathogènes, soit pour éliminer cette population par propagation d'une stérilité. Parmi les autres options de LAV émergentes, analysées par le HCB, figurent des techniques non GM, reposant sur des lâchers de moustiques irradiés (TIS ou technique de l'insecte stérile), ou porteurs de *Wolbachia* (TII insecte incompatible et technique de propagation d'IP ou interférence avec le pathogène). Le développement de résistance

comportementale et les risques de dérive fonctionnelle sont plausibles pour RIDL et pour les techniques utilisant *Wolbachia* selon l'Avis.

Le CS n'a pas identifié à priori de risque particulier pour l'environnement dans les différentes techniques, selon les critères de la directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'OGM. Une déclinaison particulière devrait être effectuée cependant pour le FG compte tenu de son caractère intentionnellement invasif ainsi qu'une évaluation plus poussée pour *Wolbachia*. Alors qu'il « *estime prématuré d'envisager une application de FG sur le terrain* », le CS admet que trois techniques assez proches (RIDL, TIS et TII) « *pourraient être testées, étape par étape, dans l'objectif de contribuer à la LAV sur les territoires français* ».

Certains départements d'outremer durement touchés par le virus Zika y sont prêts.

■ THÉRÈSE BOUVERET

RÉDACTRICE EN CHEF DE BIOTECH.INFO 3.0

Lysogene avance à pleine vapeur

Karen Aiach vient d'être nommée lauréate de la catégorie « Innovation et Nouvelles technologies » aux 4^{èmes} Trophées de l'entrepreneuriat au féminin, le 12 mai dernier. Un trophée qui récompense le parcours exceptionnel d'une mère que rien ne destinait à devenir entrepreneure.

« Nous venons de fêter les 8 ans de la société Lysogene. J'ai créé la société en 2009 parce que ma fille Ornella est atteinte d'une maladie rare sans traitement : la maladie de Sanfilippo. Je l'ai co-fondée avec mon ami Olivier Danos, un spécialiste du transfert de gènes qui s'est passionné pour le sujet » raconte d'emblée Karen Aiach. Une rencontre providentielle qui lui permet d'accélérer les recherches jusqu'à entrer en bourse sur Euronext en février 2017 pour les poursuivre au stade des essais cliniques.

Lysogene prépare actuellement une étude de phase 2 / 3 « Pivot » LYSSAF 302 pour la maladie de Sanfilippo qui devrait commencer au premier trimestre 2018 en Europe et aux Etats-Unis ainsi qu'une étude de phase 1/2 sur LYS-GM101 dans la gangliosidose en 2019.

Passer la barrière hémato-encéphalique

« Ce sont des maladies neurologiques rares et mortelles. Il s'agit pour nos différents candidats médicaments d'être délivrés au-delà de la barrière hémato-encéphalique et d'induire in situ l'expression de l'enzyme manquante pour détruire les substrats toxiques » précise-t-elle. Le défi est immense, mais Karen Aiach a su s'entourer d'un chercheur hors pair, en la personne d'Olivier Danos. Ce chercheur Cnrs venait alors de quitter la direction scientifique du Genethon, après avoir, quelques années auparavant, participé à la constitution de l'Unité de l'Institut Pasteur sur le transfert de gènes dans le domaine des maladies neurodégénératives. Aujourd'hui, il est responsable scientifique de REGENXBIO, une société américaine de thérapie génique à partir de virus adéno-associés (AAV) recombinants tout en restant actif auprès de Lysogene.

« Au vu des résultats très encourageants du premier essai pédiatrique de thérapie génique directement dans le SNC autorisé en Europe en 2011, nous avons continué la société. Après, nous avons levé un tour de table de 16,5 M€ en 2014 et depuis, nous

avons travaillé à améliorer le produit. Nous avons optimisé notre vecteur AAV – dont la fonction est de transporter le gène qui code pour l'enzyme manquante directement dans la matière blanche du cerveau du patient, dans le cadre d'une opération très bien tolérée en neurochirurgie » poursuit Karen Aiach qui s'est lancée sur un deuxième programme en 2015 après avoir « fait, avec les scientifiques de [son] équipe, un travail de due diligence très approfondi sur les AAV dans les maladies du SNC, axant le programme sur les maladies orphelines rares ». Un programme dans la gangliosidose à GM1 dont le traitement a été mis au point avec l'Ecole de Médecine de l'Université du Massachusetts. Lysogene a ouvert une filiale à Cambridge (Boston) et a obtenu les statuts de médicaments orphelins et de maladies rares pour ses deux produits de la part de la FDA (3).

Tous les voyants sont positifs pour lancer l'étude Pivot en 2018 : « Nous avons une efficacité enzymatique trois fois plus grande qui se corrèle à une plus grande réduction des substrats. En préalable, une étude multicentrique, observationnelle et internationale de l'histoire naturelle de la maladie de Sanfilippo a été lancée en 2016 dans cinq centres : 4 en Europe et un au Brésil, en relation avec les cliniciens et les associations de patients, qui seront un jour les prescripteurs de nos produits » annonce la dirigeante.

■ THÉRÈSE BOUVERET

FICHE D'IDENTITÉ

SOCIÉTÉ : Lysogene

LIEU : Neuilly en France

CA : Levée de fonds en 2014 (Sofinnova Partners, Bpifrance, Novo A/S) de 16,5 M€, entrée en bourse sur Euronext en février 2017 : 24,6 M€ levés

OBJET : vecteurs thérapeutiques de transfert de gènes dans les maladies du système nerveux central

EFFECTIF : 12 en France et 6 aux Etats-Unis

SITE : www.lysogene.com

La première **bourse de recherche paramédicale Parcours de Soins** d'un montant de 50 000 € élaborée par l'AP-HP avec le soutien de MSD France et l'appui de la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche, a été attribuée au projet Allo-Thrombose-Cancer (Allo-TC) porté par Hélène Faivre-Lescat, infirmière à l'hôpital Saint-Louis.

Onxeo, biotech spécialisée dans le développement de médicaments innovants pour le traitement des maladies orphelines, en oncologie, a levé environ 15 M€, dans le cadre d'un placement privé via une augmentation de capital par construction accélérée d'un livre d'ordres. Guggenheim Securities, LLC et Oddo BHF ont agi en tant que Teneurs de Livre Associés. L'opération annoncée le 19 juin a été sursouscrite, portant à 15 M€ le montant levé initial de 12 M€.

DEINOVE démarre la deuxième phase du programme de R&D en nutrition animale engagé en novembre 2015 avec FLINT HILLS RESOURCES (FHR), une filiale de KOCH INDUSTRIES, leader du raffinage, de la pétrochimie et des biocarburants aux États-Unis. La première phase du programme qui vise à développer un complément nutritionnel destiné à l'alimentation animale s'est révélée positive avec la sélection de plusieurs souches produisant les nutriments recherchés.

Les 3/4 des cas de paludisme (212 millions de personnes) sont détectés de manière manuelle par l'observation sous microscope de gouttes de sang. La société israélienne **Sight Diagnostics** a développé une technologie permettant de détecter de manière totalement automatisée la présence du parasite dans le sang humain en moins de 4 mn avec un taux d'erreur de moins d'1%. L'appareil peut également détecter le type de paludisme et le nombre de parasites par unité de volume. Des performances atteintes grâce à l'analyse d'images et à l'emploi de technologies de *machine learning* qui permettent, après chaque diagnostic validé, de faire progresser la qualité de l'algorithme utilisé et donc de réduire le nombre d'erreurs.