



INNOVER

Du moulin à poivre coupeur de wi-fi à la voiture pas chère imprimée en 3D. **TOUR DU MONDE P. 22-23**



BIENVENUE CHEZ « iFREUD »!

La cyber-information fera-t-elle de nous des zombies numériques? Une « vision » de la Net-crédulité. **P. 28**



VU DE BRUXELLES

Pourquoi dix ans après, le « non » à la constitution européenne continue de prospérer. **P. 29**

LA TRIBUNE

DU VENDREDI 5 AU JEUDI 11 JUIN 2015 - N° 133 - 3 €

DIX CHAMPIONS FRANÇAIS À LA CONQUÊTE DU MONDE

Des États-Unis à l'Asie, de l'Europe à l'Afrique, des « *fantastic frenchies* », startups innovantes et de rupture, font rayonner la créativité hexagonale. Voici une sélection de dix d'entre elles, en partenariat avec Bpifrance. **Cahier central**



Retrouvez notre **TOUR DU MONDE DE L'INNOVATION**
En partenariat avec **#LivingCircular**
Powered by **VEOLIA**

ENTREPRISES LA BATAILLE DU MÉGA BUSINESS DE L'ADN

Le séquençage et les tests génétiques, un nouveau marché « milliardaire ». **P. 24-25**

MÉTROPOLES LE NUMÉRIQUE, « RÉINVENTEUR » DE LA VILLE

Un peu partout dans le monde, le numérique permet de repenser les espaces publics des agglomérations. **P. 26**

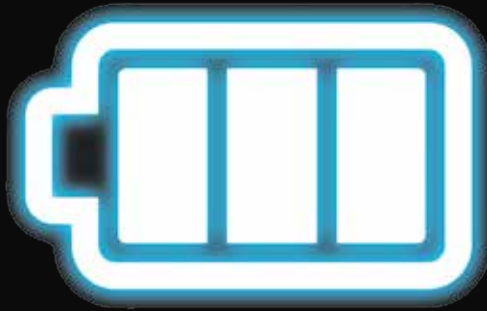
PORTRAIT YOHAN ATTAL

Il a mis au point Melomind, un casque connecté pour se relaxer. **P. 30**



INNOVATION DE RUPTURE

Le stockage de l'électricité, une nouvelle révolution industrielle?



Air liquide, Alstom, Bouygues, Bolloré... Les poids lourds de l'industrie française n'ont rien à envier à Tesla pour prendre des parts sur le très prometteur marché du stockage énergétique, indispensable pour répondre à l'intermittence des énergies renouvelables (éolien, solaire...). De nombreuses startups se sont positionnées sur cette rupture technologique qui pourrait bien être la révolution industrielle du XXI^e siècle.

NOTRE DOSSIER, PAGES 6 à 12

— BPIFRANCE INNO GÉNÉRATION —

B I G



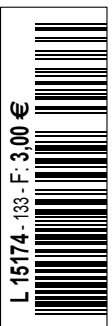
24h NON-STOP

LES 10 ET 11 JUIN 2015
À LA CITÉ DE LA MODE ET DU DESIGN

SUPPLÉMENT EN CAHIER CENTRAL



LE 1^{ER} BIG ÉVÉNEMENT DE RENCONTRES SUR L'INNOVATION



ENTREPRISES

GÉNOMIQUE

La bataille annoncée du méga business de l'ADN

Le langage de l'ADN est en train de s'imposer dans les nouvelles pratiques médicales. Mais le génie génétique nécessite des mégadonnées et des systèmes experts pour se développer et aider la médecine à intégrer cette nouvelle façon de soigner. Un marché prometteur qui suscite bien des convoitises.

Depuis quelques années, l'ADN est devenu un terme courant dans les conversations. Et un marché prometteur tant pour les startups et investisseurs en biotechnologies que pour les *Big Pharma*, les géants de la pharmacie. Aux États-Unis, avec l'environnement de développement logiciel ResearchKit, Apple permet la mise en œuvre d'applications iPhone qui vont aider les chercheurs à collecter facilement des données génétiques, tandis que Google va recueillir les données ADN et moléculaires de milliers de volontaires avec son projet Baseline Study. C'est surtout grâce au grand public que la science de l'ADN s'est démocratisée. En effet, certaines anomalies génétiques ayant été mises en cause dans le développement de maladies, le fait de connaître l'état de ses chromosomes permettrait de savoir à quoi on peut s'attendre. Et d'adopter une hygiène de vie pour ralentir ou éviter l'apparition de certaines maladies. C'est ce qui a conduit par exemple l'actrice Angelina Jolie à subir une mastectomie. Porteuse du gène BRCA1 qui prédispose au cancer du sein, elle ne risque plus désormais de développer ce type de tumeur.

Aux États-Unis, faire séquencer son ADN est devenu une pratique à la mode. Depuis 2006, la société californienne 23andMe commercialise des diagnostics génétiques au prix de 100 dollars. En fonction des mutations observées, elle indique quels sont les risques d'être confronté à telle ou telle maladie. Le génotypage de 23andMe n'est pas un véritable séquençage des quelque 21 000 gènes de notre ADN et de leurs millions de séquences régulatrices, mais une identification des variations principales par rapport à une cartographie de référence. Après une interdiction de deux ans par la FDA (Food and Drug Administration), qui jugeait ses tests peu fiables, la société que préside Anne Wojcicki s'est implantée sur les marchés canadien et britannique, avant de convaincre la FDA sur un premier de ses tests cette année. Mais c'est au printemps 2015 que l'ex-compagne d'un des cofondateurs de Google a défrayé la chronique en annonçant un accord avec Genentech. Pour un total de 60 millions de dollars, cette filiale du groupe Roche s'est offert l'accès aux quelque 650 000 profils ADN collectés par 23andMe. Objectif : décrypter les anomalies génétiques d'environ 3 000 patients atteints de la maladie de Parkinson. Des discussions sont également en cours avec Pfizer et d'autres grandes sociétés pharmaceutiques.

PAR
FLORENCE
PINAUD

 @FlorencePinaud

L'agrégation des données médicales avec celles de notre vie de tous les jours et de notre ADN, permettra d'établir des corrélations pertinentes. Celles-ci conduiront à des découvertes scientifiques et aux nouvelles pratiques de la médecine de demain.

© FOTOLIA



Sur le marché de l'ADN, la valeur ajoutée n'est pas seulement dans l'analyse, mais aussi et surtout dans l'exploitation des données. Car elles sont indispensables pour mieux comprendre l'origine génétique des maladies. C'est pourquoi des programmes de séquençage à grande échelle ont été lancés dans différents pays. Le projet Genomic England s'apprête à analyser la signature génétique de 100 000 Britanniques. En Chine, le Beijing Genomics Institute (BGI) répertorie systématiquement l'ADN des individus dont le QI dépasse 160, tandis qu'aux États-Unis, Craig Venter recense les gènes de la longévité avec son entreprise Human Longevity Inc.

EN FRANCE, LE SÉQUENÇAGE EST STRICTEMENT ENCADRÉ

Et la France? Elle est en retard, comme le constate Laurent Alexandre, le fondateur de Doctissimo, aujourd'hui président de DNAdvision (et actionnaire minoritaire de *La Tribune*). « La génomique est un sujet

tabou, explique ce spécialiste de l'ADN. Les pouvoirs publics ne tiennent pas à lancer ce type de démarche. Pourtant, elles permettront de comprendre l'effet des mutations génétiques sur la santé et de repérer celles qui sont liées à des maladies graves. Certaines pathologies ne sont pas dues à une, mais à plusieurs mutations combinées. Pour les identifier, il faudra traiter les données en mode big data. » Mais en France, la pratique du séquençage reste difficile à développer, car il est illégal de faire analyser son ADN en dehors d'une prescription médicale, d'une recherche scientifique ou d'un test de paternité (loi bioéthique 2004).

C'est ce qui a poussé le biologiste Patrick Merel à traverser l'Atlantique pour fonder sa société Portable Genomics. Installé à San Diego, véritable Silicon Valley de la génomique, il a levé 600 000 dollars et développe actuellement une plateforme technologique pour aider les particuliers à lire facilement leurs données. Une tendance repérée au Consumer Electronics Show (CES) de Las Vegas par Olivier

Ezratty, conseil en stratégie de l'innovation : « La startup Genisys a conçu une clé USB ultrasécurisée baptisée DNA Vault [coffre à ADN] pour stocker le dossier médical et le séquençage des patients. On peut ainsi l'apporter chez son médecin. »

Pour améliorer les pratiques médicales, c'est la gestion des données génétiques qui apparaît comme le prochain grand marché. « Ce qui freine le développement du séquençage est lié à l'incapacité actuelle des médecins à décrypter cette montagne d'informations que sont les données génétiques, précise Laurent Alexandre. Des spécialistes comme Craig Venter commencent à développer des systèmes experts pour rendre ces données plus lisibles et aider les médecins à les exploiter. » En matière d'innovation génomique, si on s'est longtemps concentré sur les effets des anomalies, on a compris que les règles étaient plus complexes. Par exemple, certaines mutations génétiques entraînent des maladies chez certaines personnes, mais pas chez d'autres. « La génomique n'est pas le seul composant en jeu, remarque Patrick

20 milliards de dollars

C'est le montant estimé du marché du séquençage et des tests génétiques. Le chef de file mondial est le californien Illumina qui fabrique et commercialise des dispositifs d'analyse génétique. Ses machines décryptent un génome en une journée pour 1000 dollars.

6,7 milliards de dollars

C'est la somme qu'a proposée le laboratoire Roche en 2013 pour le rachat du géant californien du séquençage, Illumina. Une tentative de rachat refusée par les actionnaires.

2,7 milliards de dollars

C'est ce qu'a coûté le premier séquençage « Génome humain », mené par un consortium scientifique international. Les travaux se sont achevés en avril 2003. Il faut 10 téraoctets de mémoire pour stocker les données d'un séquençage complet.

Merel. Voilà pourquoi notre plateforme recueillera non seulement les données ADN, mais aussi les éléments médicaux et ceux issus de notre vie de tous les jours, via l'Internet des objets et nos traceurs d'activité, pour établir des corrélations pertinentes. » C'est de l'agrégation de ces données avec notre ADN que vont résulter de nombreuses découvertes et les pratiques de la médecine de demain. Pour l'instant le marché qui explose aux États-Unis est celui de la pharmaco-génomique, la connaissance de notre tolérance aux médicaments en fonction de notre ADN. « Les grandes sociétés pharmaceutiques ont tout intérêt à savoir quels sont les gènes garantissant une absence d'effets secondaires et quels sont les profils génétiques répondant le mieux à leurs molécules, estime Patrick Merel. Les autorités de santé, elles, voient en cette utilisation de l'ADN un moyen de diminuer les coûts liés aux effets indésirables des médicaments. »

À TERME, DES HUMAINS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS

Depuis quelques années, la génomique a aussi commencé à corriger des anomalies responsables de maladies graves. En intervenant directement sur les séquences ADN, la thérapie génique remplace les gènes défectueux par des gènes sains dans tel ou tel organe ou fonction du corps. Très prometteuse, cette pratique médicale est encore en phase d'expérimentation. Récemment, six enfants souffrant d'un déficit immunitaire d'origine génétique ont vu leur état s'améliorer grâce à un protocole de thérapie génique franco-britannique. Quelques bonnes idées françaises sont déjà développées outre-Atlantique, ainsi que l'explique Frédéric Revah, le directeur général du Généthon consacré à la thérapie génique (voir encadré) : « Depuis trois ans, on observe une mobilisation des financements aux États-Unis autour de la thérapie génique pour des maladies rares, souligne le dirigeant de ce laboratoire pharmaceutique associatif, financé pour l'essentiel par l'AFM-Téléthon. Ainsi, la société américaine Bluebird Bio a développé des projets initialement portés par l'Inserm et les Hôpitaux de Paris. Nous devons nous mobiliser. » L'enjeu actuel est de relever le défi de l'industrialisation du procédé

pour les premiers essais confirmés. « Une industrialisation bien plus complexe que celle des sociétés pharmaceutiques classiques, entre autres à cause de la taille des molécules à produire, 10 000 fois plus grandes que celles des médicaments issus de la chimie. »

Si les développements de la thérapie génique pour traiter des patients restent encore un peu confidentiels, la recherche menée autour de cette nouvelle façon de soigner fait grand bruit. En Chine, la première manipulation génétique effectuée sur embryons humains a ainsi défrayé la chronique mi-avril. Un mois auparavant, un groupe de scientifiques publiait un appel à moratoire sur les manipulations génétiques de futurs embryons humains, relayé par l'américaine Alliance pour la médecine régénérative (ARM). Il faut dire que même si les progrès technologiques ont amélioré la manipulation des gènes, on tâtonne encore un peu sur le sujet. L'opération chinoise qui visait à corriger le gène d'une maladie mortelle a échoué. Seuls quelques embryons ont intégré le nouveau gène et la manipulation a entraîné d'autres mutations imprévues. En d'autres termes, on ne sait pas – aujourd'hui – modifier à la demande le génome des bébés pour créer des humains génétiquement modifiés (HGM). Des HGM qui engendreront des enfants également porteurs des modifications effectuées, alors que la thérapie génique ne concerne qu'un organe et ne se transmet pas à la descendance (sauf intervention dans les cellules reproductrices).

Plus près du marché, la science de l'ADN suscite aussi des développements périphériques. Pour ralentir la prolifération du moustique tigre vecteur de la dengue, le Britannique Luke Alphey a créé des moustiques génétiquement modifiés stériles, commercialisés par son entreprise Oxitec. Le Français Xavier Dupontet planche actuellement sur le développement d'une nouvelle génération d'antibiotiques. Avec sa startup Eligo Bioscience, il tente de créer des médicaments capables de cibler les bactéries en fonction de la présence de gènes de virulence ou de résistance afin de tuer les microbes dangereux en épargnant ceux qui nous sont utiles. Comme on le voit, « l'exploitation » de l'ADN n'en est qu'à ses balbutiements. Véritable eldorado pour les uns. Mais aussi risque de « Far West », si l'éthique ne parvient pas à encadrer les pratiques. ■

Le Broad Institute du MIT/Harvard, à Cambridge, aux États-Unis, et la société suisse CRISPR Therapeutics communiquent via leurs avocats. Chacun revendique la conception de la technique de manipulation génétique dite « CRISPR Cas9 ». © LEN RUBENSTEIN



PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Guerre des brevets pour couper l'ADN

Deux laboratoires, un américain et un suisse, se disputent la paternité d'un outil de génie génétique qui a révolutionné les pratiques et contribue au développement de la thérapie.

Une guerre économique se déroule dans les coulisses de la recherche génétique. L'enjeu est de taille : la paternité d'un nouvel outil qui permet des manipulations génétiques bien plus précises qu'auparavant. Cette sorte de paire de ciseaux ADN est baptisée « CRISPR-Cas9 ». Son principe : une enzyme coupe un brin de la double hélice d'ADN à un endroit déterminé grâce à des sortes de guides. La coupure fait sortir le gène incriminé et engendre un processus de réparation de l'ADN qui peut remplacer le gène invalide par le gène sain qu'on lui a injecté. Mais voilà, deux laboratoires se disputent actuellement la paternité de cette technique. Depuis 2014, dix licences ont été attribuées au Broad Institute du MIT/Harvard à Cambridge et à son chercheur Feng Zhang. Mais, mi-avril, la société suisse CRISPR Therapeutics, alliée à l'université de Californie et à l'université de Vienne, a déposé un recours en « interférence de brevet » contestant cette paternité. Car deux de leurs chercheurs ont été les premiers à publier les résultats des applications du CRISPR en juin 2012. Au moment de la découverte de cette technique originale d'un système immunitaire des bactéries, l'Américaine Jennifer Doudna et la Française Emmanuelle

Charpentier avaient bien déposé un brevet provisionnel. Mais cette démarche prend du temps à aboutir et il semble que les dépôts effectués par le MIT/Harvard aient moins traîné. Sans avoir manipulé cette technique, Feng Zhang et ses « carnets de laboratoire » ont convaincu l'Office des Brevets qu'il avait imaginé CRISPR dès 2011.

LA DÉMOCRATISATION RAPIDE DU CRISPR

Cette guerre des brevets se déroule aujourd'hui entre de nombreux avocats. À Bâle, Emmanuelle Charpentier a cocréé la startup CRISPR Therapeutics avec Rodger Novak et Shaun Foy, pour développer la technologie dans le cadre de maladies génétiques. Elle se félicite de la démocratisation rapide du CRISPR qui fait avancer la science et est utilisé partout dans le monde. « Elle est peu coûteuse à mettre en œuvre pour peu que les labos disposent des ingrédients à combiner, estime-t-elle. Certains organismes ont commencé à commercialiser des kits fondés sur cette technologie. Mais sans se soucier des frais de licences à régler. » Il est clair que le CRISPR-Cas9 va rapidement générer un gros marché dans l'économie de la génomique. ■ F. P.

DU TÉLÉTHON AU GÉNÉTHON

En France, la recherche ADN a été popularisée par le Téléthon. Créé en 1990 et financé par l'Association française contre les myopathies, le laboratoire Généthon, situé à Evry, en Essonne, a été le pionnier du déchiffrement du génome humain et de la découverte des gènes responsables des maladies génétiques. Plus de 230 chercheurs, pharmaciens, médecins,

ingénieurs spécialistes de la bioproduction et techniciens y allient leurs compétences afin de mettre à la disposition des patients atteints de maladies rares des traitements innovants. Des traitements qui permettent également de tracer de nouvelles voies thérapeutiques pour les maladies fréquentes. Le Généthon organisait, le jeudi 4 juin, une conférence sur

les « Thérapies innovantes : comment transformer l'hégémonie scientifique française en succès économique et industriel ? » L'un des enjeux est désormais l'industrialisation des découvertes scientifiques, alors que les preuves d'efficacité des biothérapies innovantes (thérapie génique, thérapie cellulaire...) se multiplient pour des maladies rares. ■ F. P.

LA TRIBUNE
http://www.latribune.fr

La Tribune
2, rue de Châteaudun,
75009 Paris

Téléphone : 01 76 21 73 00
Pour joindre directement votre correspondant,
composer le 01 76 21 suivi des 4 chiffres
mentionnés entre parenthèses.

SOCIÉTÉ ÉDITRICE
LA TRIBUNE NOUVELLE. S.A.S.
au capital de 4 850 000 euros.
Établissement principal :
2, rue de Châteaudun - 75009 Paris
Siège social : 10, rue des Arts,
31000 Toulouse. SIREN : 749 814 1304

Président, directeur de la publication
Jean-Christophe Tortora.
Vice-président métropoles et régions
Jean-Claude Gallo.

RÉDACTION
Directeur de la rédaction
Philippe Mabile.
Directeur adjoint de la rédaction
Robert Jules

→ **Économie** - Rédacteur en chef adjoint : Romaric Godin.
Jean-Christophe Chanut, Fabien Piliu.
→ **Entreprise** - Rédacteur en chef : Michel Cabriol. Rédacteur en chef adjoint : Fabrice Gliszczynski. Pierre Manière, Sylvain Rolland, Marina Torre.

→ **Finance** - Rédacteur en chef adjoint : Ivan Best. Christine Lejoux, Mathias Thépot.
→ **Correspondants** Florence Autret (Bruxelles), Jean-Pierre Gonguet (Grand Paris).
→ **Conseiller éditorial** François Roche.

→ **La Tribune Hebdo** - Rédacteur en chef : Alfred Mignot. Chef de studio : Mathieu Momiron. Secrétaires de rédaction et révision : Éric Bruckner, Maysa Roux.

COMITÉ DE DIRECTION
Max Armanet, directeur éditorial Live Media.
Cécile Chambaudrie, directrice Hub Media.
Robert Jules, directeur adjoint de la rédaction
Thomas Loignon, directeur des projets numériques et du marketing marque.
Philippe Mabile, directeur de la rédaction.
Aziliz de Veyrinas, directrice stratégie et Développement Live Media.

CONTACTS
Directeur commercial Hub Média : Luc Lapeyre (73 28)
Responsable Abonnements : Martin Rivière (73 13)
Abonnements et ventes au numéro : Aurélie Cresson (73 17).

ACTIONNAIRES
Groupe Hima, Laurent Alexandre, JCG Medias, SARL Communication Alain Ribet, SARL RH Éditions/Denis Lafay.

Imprimerie Riccobono
79, route de Roissy
93290 Tremblay-en-France

Cette édition comporte un supplément central gratuit « BIG-Bpifrance : La France est une Californie qui s'ignore ».

N° de commission paritaire : 0519 C 851307.
ISSN : 1277-2380.