

## SMARTOX BIOTECHNOLOGY

Du venin  
dans les veines

**Les venins d'animaux renferment des trésors pharmacologiques. Étudier leurs propriétés et synthétiser leurs molécules les plus intéressantes, comme les peptides, sont les activités de Smartox Biotechnology, cette *spin off* de l'Inserm au développement exceptionnel.**



← Grâce à un synthétiseur automatisé, Smartox Biotechnology peut recréer les composés actifs d'un venin.

© Inserm/François Guenet

**S**erpents, scorpions ou araignées sécrètent parfois des venins capables de tuer. Paradoxalement, ils peuvent aussi soigner. Nombreuses sont les entreprises à s'intéresser à cette faculté. C'est le cas de Smartox Biotechnology. Mais la particularité de cette *spin-off* grenobloise de l'Inserm, fondée en 2013, est qu'elle identifie les molécules intéressantes des venins, des peptides<sup>1</sup>, et les synthétise pour de la recherche, publique et privée. Ses savoir-faire, l'entreprise a su les valoriser rapidement. Preuve en est son chiffre d'affaires de plusieurs centaines de milliers d'euros cette année. Rémy Bérout, président de la société par actions simplifiée (SAS)<sup>2</sup>, vise le million d'euros l'an prochain. Une montée en puissance due à l'exploitation des activités de Smartox Biotechnology, et à sa toute jeune filiale, SmartBioscience, créée début 2016 et qui propose la synthèse de peptides autres que ceux issus de venins. La *start-up* envisage également de créer une filiale en Guyane pour assurer ses approvisionnements en venin grâce à la biodiversité amazonienne et de s'internationaliser avec l'ouverture d'un bureau aux États-Unis en 2017.

### Les débuts d'une *success story*

L'histoire commence par les travaux de **Michel De Waard**, co-fondateur de Smartox Biotechnology et directeur de recherche Inserm. Son parcours commence par un doctorat en neurosciences décroché en 1991 à la Faculté des sciences de l'Université

d'Aix-Marseille II. Il fait son post-doctorat aux États-Unis, à l'Institut médical Howard Hughes. Pendant quatre ans, il y étudie les canaux calciques dépendants du voltage, des structures présentes dans la membrane de nos cellules qui représentent une des voies principales d'entrée du calcium dans celles-ci. « *Sans canaux calcium, nos cellules ne recevraient pas certaines informations cruciales à leur activité, à leur survie. Sans canaux calciques, pas de vie*, souligne Michel De Waard. *Et quand on commence à s'intéresser aux récepteurs membranaires, on s'intéresse forcément aux molécules, qui activent et inhibent des canaux calciques, comme les peptides utilisés en pharmacologie.* » En juin 1995, le chercheur revient à Marseille au sein de l'unité Inserm 464 de neurobiologie des canaux ioniques pour poursuivre ses recherches. En parallèle, il travaille à la synthèse et au design de peptides pharmacologiques, notamment issus de venins d'animaux. Pourquoi cet intérêt pour ces toxines ? Il explique : « *Les venins sont des mélanges de 100 à 1 000 composés différents. Ce ne sont pas de grandes bibliothèques comparées à celles constituées en laboratoires pharmaceutiques. Mais, contrairement à ces dernières, tous leurs composés sont actifs pharmacologiquement – c'est une quasi-certitude.* » À cet argument, le chercheur ajoute que les venins sont d'une redoutable efficacité, d'une grande résistance dans le corps et qu'ils agissent sur au moins deux

grandes classes de récepteurs : celui des protéines G<sup>3</sup> et les canaux ioniques<sup>4</sup>, soit les deux principales cibles des médicaments... « *Ce que l'être humain a découvert au fur et à mesure du développement pharmacologique, la nature l'avait déjà fait par un processus de sélection* », relève le chercheur.

### Des chercheurs tournés vers le développement

En 2001, l'opportunité de créer sa propre unité Inserm se présente à Grenoble. Michel De Waard s'installe au sein du Commissariat à l'énergie atomique (CEA) et travaille à des programmes technologiques pour la santé tout en poursuivant ses travaux sur les canaux calciques et les peptides de venin. « *C'est à cette époque qu'a germé l'idée de création d'une entreprise, se souvient le chercheur. Il y a beaucoup d'outils moléculaires dans les venins que peu d'acteurs valorisent. De m'être investi sur la partie synthèse, de reproduire ces molécules, je me suis dit qu'il y avait peut-être un marché à prendre.* » En 2007, il dirige l'équipe Inserm Canaux calciques : fonctions et pathologies au Grenoble Institut des Neurosciences (GIN). Il y débute des programmes de criblage très fin pour identifier des molécules qui l'intéressent dans des mélanges très diversifiés, de source chimique ou biologique. Il entrevoit déjà que les peptides issus de venins offrent des pistes de traitement pour le cancer, la douleur ou encore le diabète.

« Sans canaux calciques, pas de vie »

En 2007, Michel De Waard décide de porter le projet, se tourne vers Floralis, une structure grenobloise de valorisation, et convainc son directeur, Eric Larrey, du potentiel des peptides du venin d'animaux. Rémy Bérout, salarié de Floralis, est alors désigné pour épauler le chercheur. Le futur président de Smartox Biotechnology se souvient : « *Il est rare d'avoir des chercheurs aussi tournés vers le développement (...). Le monde académique nourrit mon monde industriel mais le monde industriel nourrit mon monde académique, dans la définition de mes programmes scientifiques.* » Durant six ans, au cours desquels les rejoint un autre salarié de Floralis, Aurélien Clayessen en charge d'affiner la stratégie commerciale, ils testent le marché de la synthèse de toxines. En 2010, le chercheur est lauréat du Concours national d'aide à la création d'entreprises innovantes <sup>2</sup>, catégorie « En émergence », doté de 35 000 €. La même année, il est soutenu par différentes structures régionales pour un montant total de 75 000 €. L'argent sert principalement à acquérir des équipements.

### Un avenir prometteur

En avril 2013, Smartox Biotechnology est créée avec 100 000 € de capital réuni par ses fondateurs que sont Michel De Waard, Rémy Bérout, Aurélien Clayessen, Eric Larrey et Floralis. Les trois premiers prennent respectivement les fonctions de conseiller scientifique, président de la SAS et responsable marketing et ventes. La même année, l'entreprise candidate à Réseau Entreprendre Isère qui lui fournit une aide de 81 000 €. « *Une structure d'accompagnement fabuleuse que je recommande à tout entrepreneur* », commente Michel De Waard. Entre 2014 et 2015, Smartox Biotechnology démarre la constitution d'une librairie de venins. Deux difficultés se posent alors : trouver des fournisseurs, et réaliser le séquençage génomique des venins pour analyser leur ADN et identifier les molécules intéressantes. Pour les surmonter, l'entreprise crée son propre réseau de fournisseurs, investit dans un spectromètre de masse et embauche des spécialistes. Smartox Biotechnology et sa filiale créée en 2016 emploient aujourd'hui douze personnes.

Et ses dirigeants ne comptent pas en rester là. Leurs prochains défis sont leurs projets en Guyane et aux États-Unis, qu'ils comptent financer par une levée de fonds au premier

➔ Michel De Waard, directeur et fondateur et Rémy Bérout, président de Smartox

© Inserm/François Guenet



© Inserm/François Guenet

➔ Avec ce spectromètre de masse, Smartox Biotechnology identifie et caractérise la structure des composés actifs des venins.

« Le monde académique nourrit mon monde industriel mais le monde industriel nourrit mon monde académique »

trimestre 2017. Une manne dont une partie pourrait servir au développement de traitements. L'entreprise teste actuellement in vitro des peptides contre la douleur, la migraine, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer et des cancers. De ces molécules, les deux fondateurs ne nous en diront pas plus : « *Dépôt de brevet en cours oblige !* » Impossible de leur faire cracher le venin...

Pascal Nguyen

**Michel De Waard** : unité 1087 Inserm/CNRS – Université de Nantes, Institut du thorax

**Peptide**. Enchaînement d'acides aminés. L'assemblage de plusieurs peptides forme une protéine.

**Société par actions simplifiée (SAS)**. Société commerciale dans laquelle les associés disposent d'une grande liberté pour définir leur rôle et leurs apports, et dont le fonctionnement est notamment défini dans les statuts.

**Protéines G**. Permettent le transfert d'information à l'intérieur de la cellule, en y déclenchant ou inhibant certaines réactions biochimiques.

**Canaux ioniques**. Permettent le passage des ions à travers la membrane des cellules et rendent possible la transmission de l'information.

**Concours national d'aide à la création d'entreprise innovante**. Devenu concours i-LAB en 2014, il est ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants, et attribue notamment 5 Grands Prix pour des projets s'inscrivant dans l'un des 10 grands défis sociétaux définis par l'agenda stratégique France-Europe 2020.

[www.enseignementsup-recherche.gouv.fr](http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr)