

ANALYSE

Où sont-ils donc passés ?

Un désert, ou presque. Les biotech françaises et leurs partenaires sont souvent absents des événements internationaux.

Où sont passés les capital-risqueurs ? Le troisième trimestre s'est révélé relativement peu propice à l'investissement dans les biotechnologies. Attentisme en raison des élections américaines ? Peut-être. Mais finalement, les résultats seraient plutôt favorables au secteur. Il reste que nos VC demeurent encore bien timides en matière d'amorçage et de premier tour, mais vont un peu faire leur marché dans les événements de « partnering ».

Où sont passées nos chères petites biotech françaises ? Dire qu'elles sont les troisièmes en Europe, loin derrière le Royaume-Uni mais pas si loin de l'Allemagne : on peine à croire qu'elles sont si peu présentes à l'international, du moins sur le plan des manifestations. Quand on voit des industries de biotechnologie faibles, comme en Italie ou en Espagne, faire des efforts pour se montrer à l'étranger, cela fait un peu mal. Encore plus quand les

SUITE PAGE 2

SOMMAIRE

SOCIÉTÉ ÉMERGENTE

Librophyt fait un tabac dans la pharmacie PAGE 3

PARTENARIATS

Les petites biotech du diagnostic devraient bientôt émerger PAGES 4 ET 5

TECHNOLOGIE

Le décaféiné, entre naturel et biotechnologie PAGE 6

EN BREF

Le rapport des Etats généraux entre les mains du gouvernement PAGE 1

Les cinq propositions d'action du Leem en faveur des biotechnologies PAGE 2

Une approche inédite pour délivrer des ARNi PAGE 7

Bourse et ils bougent Internet, Rendez-vous, Étude PAGE 5 PAGE 8

ACTUALITÉS

Le rapport des Etats généraux entre les mains du gouvernement

Le rapport du Comité d'initiative et de proposition (CIP) vient d'être remis au ministre de l'Education nationale et de l'Enseignement supérieur, François Fillon. Ce document constitue l'aboutissement d'une réflexion et d'échanges menés entre les acteurs de la recherche française. Quatre thèmes avaient été retenus : recherche et société, organisation et financement de la recherche, acteurs de la recherche, évaluation. Ce travail collectif aura duré de mars à octobre 2004, avec pour point d'orgue les Assises des Etats généraux de Grenoble, les 28 et 29 octobre derniers. Le coût des réformes s'élèverait, pour le CIP, à une dépense supplémentaire de 917 millions d'euros par an d'ici à 2010. Ce rapport, qui représente « la légitimité de la communauté scientifique » pour le Pr Etienne-Emile Baulieu, président du CIP, devrait permettre d'élaborer le projet de loi de programmation et d'orientation de la recherche. François Fillon et son ministre délégué à la Recherche, François d'Aubert, ont confirmé la présentation de cette loi au printemps prochain.

Amgen lance un fonds de capital-risque dédié aux jeunes pousses

La société Amgen (Californie) annonce la naissance d'Amgen Ventures, un fonds de capital-risque dévolu aux jeunes pousses du secteur des biotechnologies. Avec une enveloppe initiale de 100 millions de dollars, la société entend investir dans les premiers stades de développement de jeunes entreprises engagées dans la découverte de nouveaux médicaments. Le fonds est, dans un premier temps, destiné à des projets dans les domaines thérapeutiques sur lesquels Amgen se positionne, en particulier dans les champs de l'oncologie, la néphrologie ou encore la rhumatologie. Mais il pourrait ultérieurement s'intéresser à d'autres domaines thérapeutiques.

Inpharmatica et Procognia lèvent chacun près de 25 millions de dollars

Le londonien Inpharmatica, spécialisé dans la découverte de médicaments, vient de réaliser un troisième tour de table à 25 millions de dollars. La levée de fonds, menée par Reed Elsevier Ventures, associe aussi les investisseurs Abingworth, Advent, Gilde, GIMV et 3i. L'entreprise envisage, avec ces fonds, d'accélérer le développement de ses produits. Elle dispose en particulier d'une quinzaine de récepteurs nucléaires. Autre ambition affichée d'Inpharmatica : renforcer son business en Amérique du Nord et en Asie. Son compatriote Procognia (Maidenhead) vient de lever 23,5 millions de dollars. L'opération a cette fois pour chef de file Apax Partners et une kyrielle d'autres investisseurs. Cette société, créée en 2002, s'articule autour d'une activité en protéomique et se déploie aussi dans le domaine de la glycoanalyse.

Le parisien IDM annonce la signature d'un accord de R&D avec le Walter Reed Army Institute of Research, situé dans le Maryland. Il porte sur le développement d'un vaccin anticancer basé sur un antigène, KSA, exprimé dans la plupart des carcinomes. IDM détient les droits exclusifs mondiaux sur l'antigène KSA. Le projet, d'une durée de trois ans, porte sur la production GMP et la conduite d'une phase II dans le traitement du cancer de la prostate.

Le groupe Sanofi-Aventis renonce à développer l'anticancéreux de la société de biotechnologie américaine Genta. Genasense, indiqué dans le traitement du mélanome malin et de la leucémie, avait, en mai dernier, reçu un avis défavorable de la Food and Drug Administration (FDA). Les deux entreprises avaient cependant poursuivi les essais cliniques de phase III de Genasense pour la leucémie lymphocytique chronique.

La société allemande ProQuinase vient de recevoir une subvention dans le cadre du 6^e PCRD. Elle intègre désormais le consortium ProKinase Research, qui associe 23 partenaires de 11 pays et est coordonné par l'université d'Helsinki. L'objet de la recherche menée concerne le développement de nouveaux inhibiteurs des protéines kinases.

Nitto Denko, spécialiste des polymères, et la société de découverte de médicaments basés sur les ARN, Isis Pharmaceuticals, viennent de conclure un accord pour développer un nouveau support solide à haute performance afin de produire des oligonucléotides. Le nouveau support solide peut notamment diminuer le coût de fabrication en augmentant le rendement.

Les cinq propositions d'action du Leem en faveur des biotechnologies

Afin d'accélérer l'engagement de la France dans les biotechnologies, le comité biotechnologie du Leem avance 5 mesures phares. En premier lieu, le Leem insiste sur la nécessité de labelliser 2 ou 3 pôles de compétitivité centrés sur les biotechnologies. Il propose ensuite d'étendre à la bioproduction le champ des incitations économiques et fiscales spécifiques aux activités de R&D. Dans cette direction, le Leem suggère de rendre éligible au crédit d'impôt certaines activités industrielles, comme les activités d'optimisation des procédés et des technologies. Il sollicite ensuite la création d'un fonds de soutien pour permettre la production des premiers lots en France et ainsi faciliter les phases de recherche clinique. Sur le plan des mesures incitatives en faveur de l'investissement dans le secteur de la production biologique, le Leem souhaite la mise en place de dispositifs financiers adaptés avec, par exemple, la création de GIE fiscaux. Enfin, la dernière proposition d'action concerne le développement d'un plan stratégique national pour l'emploi et la formation des compétences.

Accord entre Solvay et Novozymes

Le danois Novozymes et le groupe belge Solvay Pharmaceuticals viennent de conclure un accord dans le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE). L'objectif de cette coopération, dont les modalités financières n'ont pas été dévoilées, est de développer par génie génétique une nouvelle ligne d'enzymes microbiennes. Encore au stade initial, ces travaux pourraient conduire à terme à la production de lipases, protéases et amylases d'une nouvelle génération. Le danois, spécialiste des solutions à base d'enzymes, trouve là le moyen d'utiliser sa technologie dans un nouveau domaine de spécialité. En revanche, Solvay dispose déjà d'une expertise avec sa préparation d'enzymes pancréatiques de porc (CREON). De plus, ce n'est pas la première fois que le belge cherche à élargir son pipeline sur le secteur. Il avait conclu, en 2001, un accord aujourd'hui stoppé avec le français Meristem Therapeutics sur sa lipase recombinante. Dans le domaine des biotechnologies, Solvay poursuit sa collaboration avec la société Innogenetics et continue ainsi sa stratégie de croissance dans la pharmacie.

ANALYSE SUITE (SUITE DE LA PAGE 1)

Où sont-ils donc passés ?

Suisses, les Scandinaves déploient des stratégies agressives de développement. À Bio, en juin dernier, Ubi-France avait mis les bouchées doubles, et les Français ne faisaient pas trop grise mine, loin s'en faut. Mais dans d'autres événements généralistes, comme BioPartnering Europe, en octobre dernier, à Londres, ou BioEurope, à Cologne, la semaine dernière, nos chers compatriotes étaient là de façon sporadique, même si les participations nationales ont doublé, notamment en Allemagne. Un chiffre en tout cas moins élevé que celui des délégués d'outre-Atlantique, qui formaient la moitié des rangs, dans un salon européen ! On voit que les Américains sont peut-être là pour vendre leurs technologies, mais aussi pour faire leur marché. Ouf ! tous n'étaient pas aux abonnés absents à Londres et à Cologne, là

où l'événement se tient pour trouver des partenaires et des investisseurs. C'est ainsi qu'Ipsogen (Marseille), notamment en la personne de Marc Essodaigui, directeur des ventes et du marketing, participe aux manifestations généralistes, comme Bio, BioPartnering, BioBusiness, BioEurope, où il a fait 20 rendez-vous « face to face ». « Nous sommes tout aussi assidus pour des événements plus ciblés dans le cancer, que ce soit à San Antonio (Texas) ou bientôt à l'ACCR (American Association for Cancer Research) en avril, aux États-Unis. Mais nous serons aussi à Bio-Square ». Ne faisons pas trop la fine bouche, il y avait des biotech françaises à Cologne, les Diatos, IDM, Aptanomics, Genfit, BT Pharma, Entomed ou Neuro 3D... C'est bien. Mais pas assez pour déployer les biotech françaises. ■

HÉLÈNE GUYOT

Librophyt fait un tabac dans la pharmacie

Le projet des fondateurs, spin-off du CEA, est passé de la génomique végétale à la biosynthèse de molécules d'intérêt dans le tabac.

« **N**otre projet date d'un concours d'idées au CEA en 1998, explique Alain Tissier, normilien et désormais P-DG de Librophyt (Cadarache). Au CEA, nous avons développé la génomique fonctionnelle des plantes, en réalisant notamment une mutagenèse par irradiation, et nous visions alors l'industrie semencière. Nous avons été lauréat du concours de l'Anvar en 2000. Nous avons ainsi pu commander une étude. Le verdict était simple : le secteur de la génomique végétale appliquée aux semences était déjà saturé. »

Biosynthèse combinatoire

Le projet s'est alors réorienté vers la pharma, et un deuxième concours a été remporté, en 2002, dans la catégorie création d'entreprise cette fois. Les aides financières sont arrivées du ministère (subvention concours), du CEA Valorisation et de l'Anvar. L'entreprise, créée en mars 2003, est accueillie sur le site du CEA de Cadarache. Une année après la création, Sofipaca et Primavera ainsi qu'un pool de salariés complètent l'apport de CEA Valorisation pour porter le financement à un total de 600 000 euros. La région prête par ailleurs 75 000 euros. « Nous avons à présent 8 salariés, notamment un développeur commercial récemment recruté, Stéphane Thumelin, qui vient d'UroGene. Notre plan est validé, nous avons des brevets en cours de dépôt et nous sommes à présent en mesure de chercher à la fois des partenaires et des fonds. » Une demande de statut de jeune entreprise innovante est en cours. Car la technologie de Librophyt semble devoir séduire des partenaires biopharmaceutiques. Jusqu'à récemment, la seule technique pour obtenir le Taxol, qui soigne les cancers gynécologiques, était en effet de l'extraire de l'écorce de l'if de l'Ouest, une essence très rare. Certes, on peut maintenant extraire le Taxol ou son précurseur sur des ifs plus communs ou à partir de cultures cellulaires, mais l'approche reste coûteuse.

Alain Tissier a eu l'idée de produire le précurseur du Taxol grâce à du tabac génétiquement modifié pour reprogrammer une chaîne de production. La méthode paraît simple : on ôte quelques gènes au tabac pour arrêter une voie de biosynthèse. Les métabolites sont alors disponibles pour la synthèse de molécules. L'élagage des gènes est réalisé par irradiation gamma. La méthode n'est pas celle de la transgénèse classique, mais procède par rayonnement, ce qui est moins « gênant » pour les investisseurs. On trie ensuite les plantes pour sélectionner celles qui ont perdu ces gènes. Etape suivante : on introduit de nouveaux gènes dans la plante pour qu'elle fabrique les protéines nécessaires à la synthèse du précurseur du taxol. « La culture d'une centaine d'hectares suffirait pour couvrir chaque année le besoin mondial de Taxol », explique Alain Tissier. Après le Taxol, nous passerons à d'autres molécules du même type, de la classe des terpénoïdes. En fait, nous pratiquons une sorte de biosynthèse combinatoire », confie Alain Tissier. Autre possibilité pour Librophyt : générer des familles de composés que pourront tester d'autres entreprises biopharmaceutiques. Un tel programme permet d'alimenter notre pipeline de produits. » Début 2005, nous allons aussi prospecter outre-Atlantique. Et nous espérons lever prochainement 5 à 6 millions d'euros », conclut Alain Tissier. ■

HÉLÈNE GUYOT

FICHE D'IDENTITÉ

LIEU : Cadarache (Bouches-du-Rhône)

SPÉCIALITÉ : biosynthèse de molécules thérapeutiques dans les plantes

CRÉATION : mars 2003, spin-off du CEA

FINANCEMENT : 1,5 million d'euros de l'Anvar, ministère de la Recherche et de la Technologie, CEA Valorisation, Primavera, région Paca, Sofipaca...

EFFECTIF : 8 salariés

CONTACT : Alain Tissier, P-DG

Tél. : 04 42 57 47 44

E-mail : alain.tissier@librophyt.com

La biotech parisienne Aureus Pharma vient de réaliser un tour de table de 3 millions d'euros auprès de ses investisseurs historiques et de deux nouveaux entrants : OTC Asset Management et Axa Private Equity Investisseurs. Ces fonds lui permettront de renforcer son portefeuille de produits en développant de nouvelles bases de données et des logiciels.

Le français IntegraGen a conclu un accord de licence avec l'américain Correlagen sur son test génétique MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). IntegraGen disposera ainsi d'un service de diagnostic pour une forme particulière de diabète de type 2. Il offrira, dans un premier temps, son test et une activité de conseil en Allemagne, où il a créé une filiale.

Dyax signe un accord de collaboration avec Biogen. Ce dernier aura accès à la librairie d'anticorps humains de Dyax. En retour, celui-ci percevra des paiements à étapes, comme lors de la commercialisation de produits basés sur les anticorps identifiés dans cette collaboration.

Genentech et Rinat Neuroscience annoncent la signature d'un accord de codéveloppement et de commercialisation commune pour un anticorps destiné au traitement de la douleur chronique. Nommé RI 624, cet anticorps monoclonal humanisé bloque l'action du Nerve Growth Factor (NGF), un médiateur clé dans ce type de phénomène douloureux.

Le géant de la pharmacie Pfizer a démenti que son anti-inflammatoire Bextra puisse faire courir des risques cardio-vasculaires à ses utilisateurs, comme le suggérait une étude de l'American Heart Association relatée par le « New York Times ».

Les petites biotech du diagnostic devraient bientôt émerger

Pas toujours à la mode le diagnostic, encore moins quand on est une petite biotech qui a besoin de fonds et de partenariats avec de plus grands et les « big pharma ».

Il y avait des petites biotech qui faisaient de la recherche sur les marqueurs et essayaient d'en céder la licence pour que les grands du diagnostic réalisent des tests fiables, ciblés, reproductibles et industrialisables. D'autres se penchaient sur les systèmes de détection d'agents pathogènes, que ce soit dans l'industrie, dans l'alimentation ou dans l'environnement. Mais, dans tous les cas de figure, les petites biotech ont bien du mal à nouer des partenariats avec les grands du diagnostic ou les « big pharma », surtout dans le domaine de l'instrumentation. Certains s'y risquent cependant, comme BioRet qui a développé un lecteur qui tient dans la main et s'emploie sans scanner sur le terrain. « Nous travaillons sur des microtests Elisa en parallèle, indique Bruno Rebillé, responsable du développement. Mais la cession de ce type de technologie s'avère délicate. » Chez GeneSystems, en revanche, les instruments sont déjà sur le marché, notamment pour la détection de pathogènes, en particulier la légionelle. Les tests se font beaucoup plus rapidement qu'avec les méthodes habituelles. Les biopuces sont ici au service du diagnostic, et la société, fait rare, a su très vite industrialiser sa recherche.

Certains s'y risquent cependant, comme BioRet qui a développé un lecteur qui tient dans la main et s'emploie sans scanner sur le terrain. « Nous travaillons sur des microtests Elisa en parallèle, indique Bruno Rebillé, responsable du développement. Mais la cession de ce type de technologie s'avère délicate. » Chez GeneSystems, en revanche, les instruments sont déjà sur le marché, notamment pour la détection de pathogènes, en particulier la légionelle. Les tests se font beaucoup plus rapidement qu'avec les méthodes habituelles. Les biopuces sont ici au service du diagnostic, et la société, fait rare, a su très vite industrialiser sa recherche.

Détecter OGM, pesticides, antibiotiques...

Toujours dans le domaine des puces, Apibio, actuellement filiale de BioMérieux mais qui va prochainement y être réintégré, propose les biopuces Olisa et Ilisa pour le génotypage et l'analyse immuno-enzymatique. Clé de ces biopuces : une surface à base de polymère avec une chimie de surface spécifique. Le finnois Mobidiag développe aussi des biopuces pour

Le diagnostic « nouveau » va plus loin, avec des systèmes permettant de cibler les patients et de passer à l'échelle prédictive.

AUX JIB, RENDEZ-VOUS D'AFFAIRES DANS LE DIAGNOSTIC

Les Journées internationales de biologie (JIB), qui se sont déroulées à Paris du 4 au 6 novembre dernier, ont vu des manifestations d'un nouveau genre pour la biologie médicale classique. Un café scientifique a réuni environ 70 personnes, sur le thème des nanobiotechnologies. Car les biopuces en tout

genre vont petit à petit permettre une connaissance génétique des patients, et donc une médecine prédictive et personnalisée. Sur le plan des affaires, des rendez-vous ont été proposés aux petites biotech spécialisées dans le diagnostic avec de plus grosses sociétés travaillant dans le même secteur. Une initiative délicate, car ces mani-

festations sont plus habituelles dans le monde du « discovery ». Les biotech du diagnostic restent encore timides en la matière. Mais plusieurs petites biotech, comme Skuld-Tech, Maxmat, ApoH-Technologies, ProtNeteomix, RosaTech et TcLand, ont répondu présent. Des résultats qui encouragent la réédition de la manifestation pour les prochaines JIB.

le diagnostic des maladies infectieuses et a signé un accord, chose encore rare dans le monde des biotech de diagnostic, relatif aux laboratoires sur puce avec StMicroelectronics. Ce dernier a créé un département « puce biologique », notamment sur son site de Catane (Sicile), en s'appuyant sur sa connaissance en électronique. ApoH-Technologies vise aussi à améliorer les techniques dédiées à la détection fine d'agents pathogènes, en santé humaine et dans l'agroalimentaire. La société fonde son travail sur les propriétés d'une protéine plasmatique – apoH – capable de se fixer sur les agents infectieux. Il existe des prototypes pour West Nile, les hépatites B et C, le Sras. Plus orienté vers l'agroalimentaire, Diffchamb, d'origine suédoise (Västra Frölunda), est spécialisé dans les kits de diagnostic rapide. Les systèmes sont fondés sur la méthode Elisa. OGM, pesticides, antibiotiques ou allergènes peuvent être détectés. Phylogene (Nîmes) détecte aussi, dans le secteur agroalimentaire, OGM et allergènes, et propose des kits sur mesure. En développant le savoir-faire en phylogénie moléculaire de deux laboratoires du CNRS, la société a permis de contrôler la traçabilité de la viande, de l'abattoir au distributeur, grâce à ces tests ADN. Souhaitant élargir le domaine d'application de cette technologie, Phylogene met aujourd'hui des outils au point pour authentifier des produits AOC ou détecter des espèces allergéniques. Toujours dans le secteur de l'instrumentation, souvent indissociable du diagnostic, Maxmat développe des plates-formes pluridisciplinaires, capables de réaliser de la biochimie, de l'hémostase chronométrique et chromogénique ainsi que de l'immunologie. D'après l'entreprise, il devient pos-

sible de consolider des laboratoires de routine, de taille moyenne, ou de toucher les satellites de laboratoires centralisés. Hemosystem, de son côté, qui travaille carrément dans le diagnostic, avec pour marché potentiel les laboratoires d'analyses médicales, permet la détection de bactéries dans les produits sanguins et le sang, dans un délai de 24 à 48 heures. Mais l'analyse médicale classique outrepassa à présent son rôle de test a posteriori. Le diagnostic « nouveau » va plus loin, avec des systèmes permettant de cibler les patients et de passer à l'échelle prédictive.

Des puces à protéines et à anticorps

Dans ce contexte, ProtNeteomix, à Nantes, conçoit et fabrique des puces à protéines et à anticorps, visant notamment le diagnostic et le pronostic de cancer, ainsi que les maladies infectieuses. Ipsogen, à Marseille, travaille sur l'analyse du transcriptome et profile surtout les cancers du sein et du colon. Sa méthode peut déterminer si tel cancer réagit favorablement à l'herceptine (Breast Cancer Profile Chip). Même approche pour ExonHit Therapeutics, qui se fonde sur les technologies d'épissage pour profiler aussi les cancers. La société pratique la toxicologie prédictive, notamment dans le cadre de son accord avec Mitsubishi Pharma ; elle collabore aussi avec Roche, l'Institut Curie... Autre type de maladie : les affections inflammatoires, domaine dans lequel le marseillais Gensodi propose une plateforme. Sur le créneau des marqueurs précoces des cancers, Proteogenix (Illkirch, Bas-Rhin) vise surtout l'immuno-histochimie. Quant à Skuld-Tech, à Montpellier, son activité est dédiée à la génomique fonctionnelle, principalement à l'identification des réseaux de gènes impliqués dans les pathologies humaines. La société est liée au laboratoire de Jacques Marti, plus spécialement à son groupe d'étude sur les transcriptomes. Quant au belge Innogenetics, qui se situe entre biotech et grosse entreprise, il a choisi de partager ses activités entre vaccins et diagnostic. « Nous pratiquons le génotypage du virus de l'hépatite », indique Philippe Archinard, le P-DG. Le belge collabore avec Schering-Plough et Bayer, sans oublier Roche qui a acheté l'accès au brevet. « Nous avons des licences à vendre pour le HCV et le HIVO » En bactériologie, Roche fabrique et vend des antibiotiques d'Innogenetics, qui permettent d'éviter les résistances. Le suisse collabore avec de grosses biotech comme Affymetrix, leader mondial des biopuces. Mais les accords avec de plus petites structures de diagnostic sont rares. Des petites entreprises dont le métier dépasse la notion de simple test et qui vont aussi vers le théragnostic, comme les plus grandes. Une raison de plus pour être un peu mieux reconnues des investisseurs. ■

HÉLÈNE GUYOT

ELAN

L'action de l'irlandais Elan a de nouveau grimpé cette semaine, atteignant 29,88 dollars, jeudi soir, sur le Nasdaq (en progression de 7,2 % sur la semaine). A l'origine de cette nouvelle croissance (+ 440 % depuis le début de l'année) : les résultats meilleurs que prévu de l'Antegren, destiné au traitement de la sclérose en plaques. Ce futur « blockbuster », codéveloppé avec l'américain Biogen, aurait montré un taux de rechute réduit de 66 % chez les personnes souffrant de sclérose en plaques, alors qu'on s'attendait à ce qu'il soit diminué de 50 %. Un taux déjà supérieur à ceux atteints par certains de ses futurs concurrents ! Si l'on en croit les spécialistes du marché, ces résultats particulièrement prometteurs rendent la probabilité d'un enregistrement rapide aux Etats-Unis (fin de l'année) encore plus forte. En cas de succès, l'Antegren du couple Elan-Biogen sera non seulement en concurrence avec l'Avonex, mais surtout avec le Rebif de Serono.

CAT

Le britannique Cambridge Antibody Technology (CAT) a annoncé mardi les résultats cliniques décevants de son nouveau médicament, le Trabio. Les résultats préliminaires de l'étude de phase III sur ce produit, développé en postopératoire à la suite d'un traitement du glaucome, jugés insuffisants, ne permettront donc pas au groupe de demander un enregistrement à la fin 2005. Selon Morgan Stanley, le produit aurait pu atteindre un pic de 100 millions de dollars d'ici 2010. Du coup, l'action a fortement chuté sur le Nasdaq en fin de semaine (-16 %), clôturant jeudi à 10,8 dollars.

ILS BOUGENT

SERONO

STUART GRANT prend la direction financière du groupe biotech suisse et devient membre de son conseil exécutif. Il occupait ce poste au sein de la filiale Serono aux Etats-Unis.

INNOGENETICS

FRANK MORICH devient directeur général de la biopharma belge, basée à Gand. Sa nomination prendra effet au 1^{er} janvier 2005.

Les génomes de deux souches bactériennes de *Streptococcus thermophilus*, micro-organisme utilisé pour la production de produits laitiers, ont été séquencés par des chercheurs français de l'Inra avec l'aide de la société Integrated Genomics (Chicago). Une étude comparative avec le génome de pathogènes très proches, comme *Streptococcus pneumoniae*, a révélé des données intéressantes sur les gènes responsables de la virulence. (« Nature Biotechnology » on line, 14 novembre)

En utilisant la technologie de synthèse photolithographique d'ADN, des chercheurs américains ont représenté par recouvrement (« tiling »), sur une puce, l'intégralité des séquences non répétitives du génome humain, sur un brin comme sur l'autre. Ils ont ainsi identifié, à partir de cellules hépatiques, plus de 10 000 séquences codantes encore jamais détectées. (« Science » on line, 11 novembre)

Des cellules satellites de muscle, des cellules dérivées de moelle osseuse et des cellules d'origine hématopoïétique ont été marquées puis suivies *in vivo* pour évaluer leur capacité à se différencier en cellules musculaires. Seul le premier type cellulaire s'est avéré pouvoir participer à la réparation des muscles. (« Cell », 12 novembre)

Dans le chromosome 11, il existe une région dont l'empreinte génétique est souvent perturbée dans les tumeurs. Des chercheurs de Montpellier ont découvert que les mécanismes épigénétiques responsables de l'inactivation de la copie paternelle de cette région impliquent non pas la méthylation de l'ADN mais la modification des histones. (« Nature Genetics » on line, 31 octobre)

Le décaféiné, entre naturel et biotechnologie

Face au marché grandissant du décaféiné, plusieurs équipes travaillent à la mise au point de méthodes génétiques pour obtenir ce précieux breuvage. Mais gare à la concurrence des variétés naturellement pauvres en caféine...

Plus de 10 % des cafés consommés chaque jour à travers le monde sont décaféinés. A cause des modifications des habitudes de consommation, cette proportion ne cesse d'augmenter. Or, le procédé pour décaféiner coûte cher et est très polluant. Il faut en effet extraire la caféine des grains verts à l'aide de solvants organiques chlorés ou de gaz carbonique à l'état supercritique, des manipulations qui ont aussi pour inconvénient de détruire plusieurs composés organoleptiques qui sont la clé de l'arôme d'un bon café. Plusieurs équipes de recherche tentent de mettre au point, par des processus génétiques ou bactériologiques, des caféiers qui produiraient moins de caféine tout en conservant leurs qualités gustatives.

Trois ans d'attente

En juin 2003, l'équipe de Hiroshi Sano (Nara Institute of Science and Technology, Japon) explique, dans « Nature », comment elle compte produire des plants de café dépourvus de caféine. La synthèse de cet alcaloïde requiert trois enzymes qui ajoutent successivement un groupement méthyle. Pour inhiber ce processus, les Japonais ont imaginé des ARNi complémentaires d'une région non traduite de l'ARNm d'une de ces trois enzymes. Cet ARNi est amené à la plante via la bactérie *A. tumefaciens*. Les chercheurs affirment que les plants de *Coffea canephora* (qui produit le robusta) présentent de 50 à 70 % de caféine en moins dans leurs jeunes feuilles par rapport à des plants sauvages. Ils espèrent, dès à présent, travailler sur *Coffea arabica*, qui contient deux fois moins de caféine que *C. canephora* et représente 70 % du marché mondial. Cependant, il faudra attendre 2006 avant de pouvoir juger leurs travaux. Trois ans : c'est la période nécessaire pour qu'un jeune plant donne ses premiers grains.

D'autres méthodes, encore balbutiantes, sont à l'étude. Ainsi, deux jeunes chimistes américains de l'université Emory (Atlanta, Géorgie) ont décrit récemment comment ils ont utilisé des bactéries pour produire du décaféiné. Justin Gallivan et Shawn Desai expliquent d'abord que la caféine se dégrade lentement en théophylline. Ils ont décidé de créer des bactéries ne pouvant survivre qu'en présence de cette théophylline. Le problème, c'est que les chercheurs ne connaissent pas la nature de l'enzyme permettant cette dégradation. Ils ont donc transfecté ces bactéries avec des fragments d'ADN de plants de café pouvant contenir le gène de l'enzyme nécessaire à la dégradation de la caféine en théophylline. Grâce à cette expérience d'évolution dirigée, les chimistes espèrent mettre très vite la main sur l'enzyme clé de cette dégradation pour l'introduire dans le génome de plants de café. Justin Gallivan et Shawn Desai insistent sur le fait qu'ils n'en sont qu'au début de leurs travaux. Face à cette débauche de technologies liées au génie génétique, des chercheurs brésiliens ont révélé, l'été dernier, avoir découvert une variété de café naturellement très pauvre en caféine. Pour cela, ils ont croisé entre eux plusieurs milliers de plants originaires d'Ethiopie. On connaissait plusieurs variétés naturellement pauvres en caféine, découvertes à Madagascar, telles *C. gallieni* ou *C. mogeneti*, ou encore aux Comores, comme *C. humboldtiana*. Mais ces espèces contiennent de la cafaramine, substance amère qui n'est pas détruite lors de la torréfaction. Alors, méthode classique de sélection végétale ou génie génétique, qui sera le premier à produire le « déca » du XXI^e siècle ? Réponse dans quelques années. ■

ÉMILIE GILLET

POUR EN SAVOIR PLUS
Site internet : www.ico.org

Une approche inédite pour délivrer des ARNi

Les travaux présentés par la société Alnylam (Cambridge, Massachusetts) pourraient révolutionner le monde des ARN interférents thérapeutiques. Le problème majeur rencontré par tous les acteurs de ce domaine est la difficulté à délivrer ces petites molécules dans les tissus *in vivo*. L'approche la plus classique, qui consiste à modifier chimiquement le squelette des ARNi pour les stabiliser, ne permet pas à ces derniers de pénétrer aisément dans les cellules. L'américain et sa division allemande ont utilisé une technique très simple mais très efficace : ils ont fixé, sur l'un des brins de l'ARNi modifié chimiquement, un groupe cholestérol pour faciliter la traversée des membranes cellulaires. Des ARNi, ciblant le gène de l'apolipoprotéine B (apoB), impliqué dans le métabolisme du cholestérol, ont été injectés en intraveineuse à des souris. Les petites molécules ont été détectées dans plusieurs tissus, dont le cœur, les reins, le foie ou les poumons. Ce traitement a permis de réduire le taux d'ARN messager de ce gène de 50 % à 70 %. La baisse de cholestérolémie mesurée était comparable à celle observée chez des souris « knock-out » pour apoB. (« Nature », 11 novembre)

Tester des drogues par microscopie automatisée

Plus qu'un outil, c'est une méthode d'évaluation que présentent dans « Science » (12 novembre) des chercheurs de la Harvard Medical School (Boston, Massachusetts) et de l'université Harvard (Cambridge), aujourd'hui intégrés aux équipes d'Alphatec (San Diego) et de Novartis (Cambridge). Leur idée est de pouvoir, par une approche à haut débit fondée sur l'effet dose/réponse, évaluer la toxicité et même le mode d'action de molécules actives. Dans cette étude, 100 composés différents ont été choisis. Trois seulement ont un mécanisme d'action inconnu. L'effet de ces drogues, utilisées à 11 concentrations différentes, a été observé sur des cellules disposées sur des plaques de 384 puits. Par microscopie de fluorescence automatisée, 11 différentes cibles cellulaires ont été suivies sur vingt heures. Au final, 10 millions de cellules ont été analysées individuellement. Par cette méthode comparative, qui implique la gestion d'un nombre de données considérable, les chercheurs ont pu prédire le mode d'action et le niveau de toxicité des composés inconnus.

Du pavot pour produire des antipaludéens

Après avoir mis au point un plant de pavot mutant capable d'accumuler les précurseurs de la codéine et de la morphine (voir « Biotech Info » n° 239), des chercheurs australiens du CSIRO (Canberra) et des sociétés Johnson & Johnson Research et Tasmanian Alkaloids présentent, dans « Nature Biotechnology » (on line, 14 novembre), un plant de pavot produisant majoritairement de la réticuline. Ce composé est particulièrement intéressant pour la synthèse d'antipaludéens et d'anticancéreux. Pour obtenir l'accumulation de ce produit, qui intervient 6 étapes en amont dans la voie de synthèse de la morphine, les scientifiques ont utilisé des ARN interférents pour inhiber la synthèse de tous les membres de la famille de la codéine réductase. Ces plants génétiquement modifiés pourraient avoir de multiples intérêts thérapeutiques.

Facteur de croissance synthétique et prothèse

Pour diminuer le recours aux hormones de croissance dans les prothèses, la société BioSurface Engineering Technologies (BioSET, Maryland) et le département à l'Energie américain (Brookhaven National Laboratory) ont développé un peptide synthétique agissant en synergie avec le facteur de croissance BMP-2. Ce peptide, nommé « B2A2 », se lie aux récepteurs de BMP-2 situés sur les cellules souches osseuses. Par ailleurs, il est combiné à l'agent HepaSil de BioSET, de l'héparine modifiée chimiquement qui permet le relargage contrôlé de drogues à partir de prothèses. Associé au BMP-2, le peptide augmente d'un facteur 40 l'efficacité du facteur de croissance à promouvoir la régénération de cellules osseuses. Ces analogues synthétiques sont à la fois plus stables et plus faciles à produire que des hormones naturelles. BioSET dispose d'une licence exclusive pour le développement de ces molécules. (« Journal of Bone & Mineral Research » on line, novembre)

En associant un matériau amphiphile à base de silicium poreux et des nanoparticules superparamagnétiques, des chercheurs californiens sont parvenus à manipuler des microgouttes dans un champ magnétique sans pompes ni valves. Des perspectives pour la microfluidique sont ouvertes. (« Nature Materials », décembre)

L'une des sous-unités des récepteurs nicotiques, alpha 4, semble suffisante pour causer la dépendance au tabac chez la souris. Elle abaisse le seuil d'induction de la dépendance à la nicotine. Alpha 4 offre une cible idéale pour des inhibiteurs spécifiques. (« Science », 5 novembre)

Pour orienter le développement de neurones sur une matrice, des chercheurs texans ont utilisé l'excitation multiphotonique pour créer des réseaux protéiques en 3D. Cette approche leur a permis de guider *in situ* les connexions entre des neurones corticaux avec une précision d'un micron. (« PNAS » on line, 8 novembre)

Sécrétée par les testicules, la protéine Eppine induit, lorsqu'elle est administrée à des singes, un état de stérilité réversible. Cette protéine provoquerait une réaction immunitaire et la sécrétion d'anticorps, à l'origine de la stérilité. (« Science », 12 novembre)

Un micro-ARN non codant, miR-375, spécifique des cellules endocrines pancréatiques, régulerait la sécrétion d'insuline par ces cellules. Lorsque miR-375 est surexprimé, la sécrétion d'insuline en réponse au glucose est réduite. Le phénomène opposé est observé quand miR-375 est inhibé. (« Nature », 11 novembre)

LES LIENS DE LA SEMAINE

www.seedsave.org

« Feel the need of seed », clament les organisateurs de l'Institut international de sauvegarde des semences (ISSI). Leur ambition ? Faire sentir au grand public la nécessité de connaître et de reconnaître les semences de nos légumes favoris. Prenez, par exemple, *Spinacia oleracea*, autrement dit l'épinard. On vous explique

les caractéristiques de la plante, comme son ensemencement, ses traits sélectifs ou sa récolte. On nous apprend sur ce site à créer notre propre banque de graines et de semences pour devenir autosuffisants. Quelques projets en cours sont présentés, notamment dans les pays en voie de développement, pour lesquels la maîtrise de l'ensemencement est cruciale.

www.eurasante.com

L'agence de développement du pôle biologie-santé de la région Lille Nord-Pas-de-Calais mérite notre curiosité. La capitale des Flandres accueillera en effet la prochaine édition du Carrefour européen des biotechnologies, en 2005, et ce tous les deux ans. Le site présente les activités du Parc Eurasanté sur lequel sont implantées plus de 50 sociétés.

Il héberge aussi un bioincubateur et un club de développeurs réunissant les acteurs de la biologie-santé. Quelques sociétés se sont déjà distinguées, comme Proteaxis (prestations d'analyse protéomique), Aquilab (produits innovants en thérapie assistée par l'image) et Endotis Pharma (approches thérapeutiques et diagnostic du cancer et de pathologies inflammatoires).

RENDEZ-VOUS

• Sous l'égide de la région Ile-de-France, « Biorif 2004 » se tiendra le 23 novembre, à Paris. Ces 3^{es} rencontres d'affaires des sciences du vivant et des biotechnologies mettent en relation les jeunes biotech avec des partenaires industriels ou financiers. Au programme : les partenariats pharma, le travail à l'international et la mutualisation-fusion. Sans oublier la présentation du bio-cluster en Ile-de-France. Contact : Laurence Guilbert et Thierry Chevalier, au conseil régional. Tél. : 01 41 31 62 62. E-mail : entreprise@biorif.com

• La Belgique dispose de son propre événement biotech : « EasyFairs Biotech » se tiendra les 2 et 3 décembre prochains, à Namur Expo. Il s'agit d'une foire commerciale à l'intention des acteurs en biotechnologie, qu'ils soient chercheurs, fabricants ou investisseurs. Ce rassemblement met à disposition des espaces

pour les stands exposants.

Contact : Geoffroy de Crombrughe
Tél. : 3220740 10057
Site internet : www.easyfairs-biotech.com

• Parrainé par le réseau Londres Biotechnologie, le rendez-vous « Genesis IV » réunira les acteurs biotech de la capitale londonienne, le 9 décembre. Quelque 800 délégués et 80 exposants y sont attendus, pour faire le point sur leur activité : IPO, biotech émergentes ou externalisation. Site internet : www.londonbiotechnology.co.uk

• Le Musée des sciences de Laval anime une exposition sur « Des gènes et des hommes », ou la génétique et ses problématiques : techniques, biologie, éthique, jusqu'au 31 décembre 2004. E-mail : stephanie.piau@aglo-laval.fr. Site internet : <http://membres.lycos.fr/ccstidelaval/>

ÉTUDE

Les ARNi continuent leur croissance

Pas de répit pour la croissance en matière de développement des ARN interférents. Des produits qui vont pouvoir traiter des maladies comme la chorée de Huntington, la maladie de Lou Gehrig et l'hépatite C. Selon l'étude du cabinet Bioinformatics (www.gene2drug.com), « Le marché des ARNi, défis et opportunités », 65 % des chercheurs de ce domaine n'y étaient pas voilà moins d'un an. C'est dire l'engouement. Les résultats se fondent sur un questionnaire envoyé à 500 chercheurs utilisant les ARNi ainsi que sur les réponses de 360 autres scientifiques qui voulaient se mettre à travailler sur ces technologies dans l'année à venir. Les sociétés Ambion, Dharmacon, Invitrogen et Qiagen dominent le marché.

BIOTECH.INFO

Une publication de « L'Usine Nouvelle » - 12-14, rue Médéric 75815 Paris Cedex 17
Tél. : 01-56-79-41-00 - Fax : 01-56-79-45-60

Prix de l'abonnement 2004, France, 1 an (44 numéros) : 565 € TTC, 6 mois (22 numéros) : 298 € TTC (TVA 2,10 %). Étranger : nous consulter
Abonnements : Marion Semblat, 4130 - Fax : 41 34

Rédaction : Hélène Guyot (rédactrice en chef) : 4548; Stéphanie Cohen : 3902; Olivier Ketels.

Groupe Industrie Services Info : Président directeur général : Philippe Santini.

Dépôt légal 4^e trimestre 2004 - Éditeur : Groupe Industrie Services Info (principal actionnaire : Approvia GUN). S.A. au capital de 1 057 080 euros. Siège social : 12-14 rue Médéric 75017 Paris. 309 395 820 RCS Paris.

Directeur de la publication : Philippe Santini. Imprimé par Duplprint, 2, rue Descartes 95330 Domont. Commission Paritaire des Publications et Agences de Presse : 0606 1 78859. N° ISSN : 1294-2537.

Toute reproduction intégrale ou partielle des pages publiées dans la présente publication est strictement interdite sans l'autorisation de l'éditeur, sauf dans les cas prévus par l'article L.1225 du code de la propriété intellectuelle. Il en est de même pour la traduction, l'adaptation et la reproduction sur tous les supports, y compris électroniques.



Retrouvez « Biotech Info » sur son site www.biotech-actu.com, vos infos tous les jours sur le web



BIOTECH.INFO BULLETIN D'ABONNEMENT PROFESSIONNEL

ACBT

à renvoyer à : BIOTECH.INFO - Service Diffusion • 12-14, rue Médéric - 75815 Paris Cedex 17

Je souhaite recevoir BIOTECH.INFO. Je m'abonne pour :

1 an : 44 numéros au prix de 565 € TTC*

6 mois : 22 numéros au prix de 298 € TTC*

Tarif spécial Recherche Publique - Universitaires

1 an : 44 numéros au prix de 335 € TTC*

Je joins le paiement correspondant par chèque à l'ordre de Gisi : (Merci de m'envoyer une facture acquittée.)

Je préfère régler à réception de facture.

Souhaitez-vous recevoir, en plus, BIOTECH.INFO par e-mail ? oui non

*TVA 2,1%

Offre valable en France métropolitaine jusqu'au 31/12/04
Pour l'étranger, nous appeler au 33 1 56 79 41 30.

GRUPE INDUSTRIE SERVICES INFO - RCS Paris B 428612600 - TVA intracommunautaire : FR 89428612600

SOCIÉTÉ _____

NOM _____

PRÉNOM _____

FONCTION _____

SERVICE _____

ADRESSE _____
(Précisez B.P. et Cedex s'il y a lieu)

CODE POSTAL _____ VILLE _____

E-MAIL _____

TÉL. () _____ FAX () _____

Les informations demandées ici sont indispensables au traitement de votre abonnement. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 06/01/78, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, les rectifier et vous opposer à leur transmission éventuelle en écrivant au Service Diffusion.
L'imputation des frais d'abonnement au budget de formation permanente de votre entreprise est possible sous réserve des conditions édictées par la circulaire 471 du 17/08/89 dont, sur demande, une copie peut être mise à votre disposition.