

ANALYSE

Imclone: un imbroglio judiciaire

L'affaire Imclone passionne la communauté américaine des biotechnologies. Au-delà du cas particulier, elle pose le problème de la communication entre les entreprises et leurs actionnaires.

« Imclone Systems, un autre Enron ? » Ainsi commençait l'article de « Business Week » du 4 février. L'affaire prend de plus en plus d'ampleur. Attaques en justice de la part des actionnaires, enquête du ministère américain de la justice, vif intérêt de la commission d'enquête de la Chambre des représentants... Rien ne va plus pour la société de biotechnologie américaine Imclone. L'affaire commence de façon presque banale. La FDA décide de rejeter son dossier « Biologics License Application » concernant l'Erbixut, un anticorps monoclonal anti-EGFR pour traiter les cancers colorectaux. Les résultats préliminaires de l'essai clinique de phase II étaient très prometteurs et ont été rendus publics juste avant l'annonce de l'achat par Bristol-Myers Squibb (BMS) de 20 % des actions d'Imclone. Cet accord de codéveloppement et de

SUIVE P. 2

SOMMAIRE

SOCIÉTÉ ÉMERGENTE	
Obetherapy se charge de l'obésité à sa façon	PAGE 3
BIOPÔLE	
Bioalps veut tirer son épingle du jeu	PAGE 4
TECHNOLOGIE	
D'où vient la complexité humaine ?	PAGE 6
EN BREF	
Synt:em signe avec Baxter	PAGE 1
Theraly cultive l'imagerie médicale	PAGE 2
La parthénogenèse, mère de cellules souches	PAGE 7
Bourse et Ils bougent	PAGE 5
Sites Internet, rendez-vous	PAGE 8

ACTUALITÉS

Synt:em signe avec Baxter

Le nîmois Synt:em a annoncé la signature d'un accord avec Baxter Healthcare pour développer des peptides mimétiques d'anticorps monoclonaux. Ces petites molécules (30-40 acides aminés) imitent le site de reconnaissance des anticorps et présentent les mêmes activités et spécificités. Dans un premier temps, Baxter donnera deux anticorps thérapeutiques à Synt:em qui utilisera sa technologie Para:mim pour concevoir les mimétiques. « Développée à partir de notre outil d'informatique prédictive Acti:map, Para:mim est notre troisième plate-forme technologique. Elle nous ouvre un nouveau domaine thérapeutique. Le marché des anticorps monoclonaux est évalué à plusieurs milliards de dollars », explique Michel Kaczorek, P-DG de la société. Par ailleurs, Synt:em va commencer au second semestre un essai clinique de phase I, certainement en France et aux Etats-Unis, avec un composé qui traite les douleurs aiguës.

Accord entre Hybrigenics et Mindsense

Dans l'optique de mettre au point un test de diagnostic et un traitement de la dépression, le parisien Hybrigenics et la société israélienne Mindsense ont signé un accord de collaboration, dont les termes financiers sont restés confidentiels. « Nous espérons déposer des brevets dans les douze mois à venir », indique Donny Strosberg, P-DG d'Hybrigenics. Selon cet accord, Hybrigenics utilisera sa plate-forme de protéomique fonctionnelle à haut débit pour identifier les interactions protéiques des cibles fournies par Mindsense. Etablie à Rehovot, cette entreprise est spécialisée dans la découverte et la commercialisation de marqueurs biologiques liés aux maladies neurologiques. Elle dispose d'un portefeuille de marqueurs sanguins de la dépression. Son objectif est d'exploiter le test de diagnostic si le partenariat se révèle fructueux. « Ce qui fait la beauté de cet accord est notre complémentarité et nos positions respectives. Ils détiendront le test de diagnostic et nous sommes intéressés par les traitements », précise encore Donny Strosberg.

Compugen filialeise son agro

Compugen, société de bio-informatique israélienne (Tel Aviv), vient d'annoncer la création d'une filiale indépendante en agrobiotechnologie. Baptisée Agro-Leads, elle sera dotée de bureaux et de laboratoires à Rehovot. L'ambitieuse avance vouloir « moderniser » les biotechnologies des plantes, notamment la mise au point de semences améliorées, tout en limitant les coûts. Pour cela, elle exploitera la plate-forme à haut débit de Compugen d'évolution dirigée. Elle s'appuiera également sur un brevet de l'institut Weizmann qui porte sur la génomique fonctionnelle dans les plantes. Agro-Leads compte bien se lancer dans l'exploitation de plantes pour produire des molécules d'intérêt thérapeutique ou nutritionnel à un niveau industriel. De son côté, Compugen va bientôt fêter ses dix ans d'existence et affiche une santé arrogante. Présente au Nasdaq depuis la fin juillet 2000, Compugen est la première société de biotechnologie israélienne à être cotée à la Bourse de Tel Aviv depuis le 7 janvier.

Dans le but d'atteindre le marché américain, la société de protéomique allemande Biovision (Hanovre) a obtenu 15 millions d'euros lors d'un second tour de table. Le chef de file, Heidelberg Innovation, ainsi que les premiers investisseurs, Venture Visions, IMH et BioMed Venture, ont été rejoints par Nextech Venture, IVEC et le MPC group.

Cerep (Rueil-Malmaison, Hauts-de-Seine) et Sanofi-Synthelabo annoncent l'extension de leur accord de collaboration signé en 1997. En parallèle aux deux premiers projets bien avancés, ils poursuivent leurs efforts sur deux nouvelles cibles thérapeutiques. Cerep recevra des paiements par étapes et des redevances sur les futures ventes.

Le danois Lundbeck, spécialisé dans le développement de traitements de maladies du système nerveux central, va collaborer avec la société Argenta (Harlow, Grande-Bretagne) qui propose en prestation de service de convertir des cibles en composés validés.

Le cancer et la douleur seront désormais les domaines de prédilection du britannique ML Laboratories (Warrington). Il annonce l'arrêt de l'usine de fabrication d'acides nucléiques et fusionnera sa division Innovata Biomed Respiratory avec une société non citée.

Un an après leur fusion, le groupe BioMérieux-Pierre Fabre ne devrait pas tarder à annoncer une séparation. Raisons invoquées : un manque de synergie entre les deux sociétés et des relations détériorées entre les deux patrons, Pierre Fabre et Alain Mérieux.

ACTUALITÉS

Les start-up de Saint-Etienne veulent se regrouper

Alors que l'hôpital psychiatrique de Saint-Jean-Bonnefonds, près de Saint-Etienne (Loire), étudie le déménagement de ses services hospitaliers, la communauté d'agglomérations Saint-Etienne Métropole réfléchit à la reconversion du site en un parc technologique. Au total, 38 000 mètres carrés de locaux seraient, à terme, disponibles. Une opportunité pour le secteur des sciences de la vie. Opportunité qui s'inscrit parfaitement dans la restructuration actuelle des jeunes entreprises. « A Saint-Etienne, nous sommes pluridisciplinaires, explique-t-on au service valorisation de l'université. L'idée est aujourd'hui de rassembler les créateurs d'entreprises par thème. » Déjà, les locaux d'un pôle « optique-vision » regroupant écoles et jeunes entreprises, sont en cours de construction sur une friche industrielle du centre-ville. Le site de Saint-Jean-Bonnefonds, largement convoité, pourrait accueillir celui des sciences de la vie et, du même coup, créer une synergie entre les compétences. Pour l'heure, les créateurs d'entreprises de biotechnologie, aidés pour la plupart par l'incubateur ouest Rhône-Alpes Créalys (Ndlr : l'université de Saint-Etienne en est membre fondateur), sont à l'affût de locaux disséminés autour de Saint-Etienne.

Theralys cultive l'imagerie médicale

Essaimage du laboratoire Creatis, laboratoire de recherche CNRS-Insa et Université Lyon-I spécialisé dans l'imagerie médicale, la jeune société Theralys propose des produits et des services d'évaluation clinique et éthique en appliquant son approche technologique d'analyse et de traitement d'images. Créé il y a quelques mois, Theralys a déjà été retenu pour deux programmes de recherche dans le domaine vasculaire. Le premier a pour objet de mesurer le degré d'occlusion des vaisseaux au niveau des carotides des patients pour estimer les risques d'accidents. Le second concerne l'évaluation des dégâts aux niveaux cellulaire et vasculaire causés lors d'un accident cérébral et des effets des différentes options thérapeutiques. En clair, Theralys s'inscrit dans des études où l'impact de l'imagerie dans le processus d'évaluation est majeur. Le démarrage de Theralys semble d'autant mieux réussi que l'entreprise a été récompensée par le ministère de la Recherche lors du concours de la création d'entreprises en 2000 dans la catégorie émergence.

ANALYSE SUITE (SUITE DE LA PAGE 1)

Imclone : un imbroglio judiciaire

commercialisation de l'Erbitux représentait 1,2 milliard de dollars.

L'approbation de la FDA pour la commercialisation de l'Erbitux d'Imclone était l'une des plus attendue en biotechnologie cette année. La décision de la FDA, fin décembre, a donc été un coup de théâtre. Les explications des dirigeants d'Imclone n'ont convaincu personne. Et depuis un mois, les actions ont baissé de presque 70 %, clôturant vendredi à 18,25 dollars. Et les actionnaires poursuivent désormais la société, l'accusant de leur avoir survendu le médicament.

Le problème soulevé par les financiers est celui du secret entourant les décisions de la FDA. Apparemment, l'agence américaine avait prévenu Imclone plusieurs mois auparavant des problèmes que posait la structure de son essai clinique de phase II. Cer-

tains financiers réclament déjà que la correspondance de la FDA soit rendue publique pour les protéger. D'autres indiquent qu'il y avait un accès suffisant aux données scientifiques pour comprendre que l'Erbitux n'était pas un médicament miracle. L'article de « BioCentury » du 22 janvier pose le problème complexe de la confiance des investisseurs. Si les sociétés de biotechnologie ne donnent pas assez d'informations, les investisseurs vont attendre les décisions de la FDA avant de miser. Mais, avec plus de transparence, certaines entreprises auront moins d'argent et un certain nombre n'en auront pas du tout. Somme toute, aujourd'hui, les sociétés de biotechnologie doivent trouver leur place entre les actionnaires, les patients et les instances de régulation. ■

ANNE PEZET

Obetherapy se charge de l'obésité à sa façon

Pour trouver un traitement contre l'obésité, Obetherapy propose d'analyser les phénotypes «maigres». Elle espère une levée de fonds de 7,5 millions d'euros d'ici à juin 2002.

«Les gènes de la minceur nous autorisent à manger sans prendre de poids. La nature l'a fait, Obetherapy peut le reproduire.» Cette société de biotechnologie, établie à Evry (Essonne), au slogan particulièrement percutant, s'installe sur le créneau déjà très concurrencé de l'obésité et des maladies métaboliques (hypercholestérolémie et diabète). Depuis sa création, en janvier 2000, le P-DG Itzik Harosh se frotte à des entreprises comme Hoffmann-La Roche, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Aventis ou encore Genset et Amgen. Est-il particulièrement tête brûlée? Pas vraiment.

Un concept à contre-courant

Alors que bon nombre de ses concurrents s'attachent à décortiquer les mécanismes d'absorption des graisses et de consommation d'énergie sur des modèles obèses, toute l'originalité d'Obetherapy repose sur le phénotype «maigre». Itzik Harosh s'est intéressé à trois maladies rares monogéniques, toutes caractérisées par un défaut enzymatique d'absorption des graisses dans l'intestin. Pour deux d'entre elles, les gènes ont été identifiés dans la littérature, pour la troisième, des gènes candidats sont en cours de validation. Ces gènes présentent l'avantage de n'être exprimés que dans l'intestin. «C'est assez original mais comprendre le phénotype maigre est aussi complexe que de comprendre le phénotype obèse», précise Itzik Harosh, qui a eu l'idée de breveter l'association de ces gènes à l'obésité. Très vite après sa création et en guise de validation, en mai 2000, Obetherapy s'est associé avec Bioprotein Technologies (Vanves, Hauts-de-Seine) pour mettre au point un lapin transgénique avec un des gènes candidats. En effet, le métabolisme lipidique du lapin est proche de celui de l'homme. Des discussions sont en cours pour mettre au point un autre lapin transgénique dominant

négatif au profil maigre avec l'Inra. «L'idéal serait de signer l'accord en avril 2002», précise-t-il.

Depuis octobre dernier, Obetherapy travaille en partenariat avec Accelrys, filiale du groupe américain Pharmacoepia (Princeton, New Jersey), qui offre un accès à ses banques de molécules. La technique de criblage à haut débit, utilisée et brevetée par Obetherapy, associe un moteur de recherche et un test biochimique. Objectif: sélectionner des composés avec un potentiel thérapeutique. Grâce à sa technologie de Rational Drug Design, Accelrys optimise ensuite les structures tridimensionnelles des molécules potentielles. «On a choisi au plus logique et au moins coûteux, rapporte Itzik Harosh, plutôt que de démarcher à l'aveugle avec un criblage brut aléatoire.»

L'objectif d'Obetherapy est de mener cette molécule candidate jusqu'au stade préclinique puis de la vendre sous licence pour les essais cliniques. Elle envisage au final d'étendre sa plate-forme technologique aux maladies cardio-vasculaires. En outre, elle prévoit de développer pour l'obésité des kits de diagnostic des polymorphismes associés au gène cible.

De trois salariés, Obetherapy passerait à près de vingt personnes d'ici à la fin 2002. Elle est en discussion pour un premier tour de table de 7,5 millions d'euros. ■

NADIA TIMIZAR

FICHE D'IDENTITÉ

LIEU: Evry, Essonne.

SPÉCIALITÉ: développement de traitements de l'obésité.

CRÉATION: janvier 2000.

FINANCEMENT: 310 000 euros en fonds d'amorçage en 2000 (Genopole, Anvar, Critt, Conseil régional de l'Île-de-France et un investisseur privé).

EFFECTIFS: 3 personnes.

CONTACT: Itzik Harosh, P-DG

Tél.: 01-60-87-83-12

E-mail: iharosh@obetherapy.com

Site Internet: www.obetherapy.com

Après avoir découvert un gène en partenariat, Decode Genetics (Reykjavik, Islande) et Roche (Bâle, Suisse) signent un nouvel accord de trois ans. Roche financera Decode par étapes qui, au cours des deux prochaines années, mènera des cibles identifiées jusqu'aux essais cliniques pour traiter des pathologies variées, comme la schizophrénie et l'ostéoporose.

Les députés allemands autorisent l'importation de cellules souches embryonnaires humaines s'il n'y a «pas d'autre alternative et en fonction du caractère prioritaire du projet de recherche». Ce projet sera soumis au préalable à une commission d'éthique. Les parents qui ont abandonné tout projet parental sur des embryons surnuméraires devront donner leur accord.

Le bostonien Viacell a levé 115 millions de dollars à l'occasion d'une entrée en Bourse, au Nasdaq. Cette société récolte les cellules souches de cordons ombilicaux pour des transplantations. Grâce à cet argent, Viacell financera ses essais cliniques.

Biovation (Aberdeen), la filiale écossaise de Merck KgaA (Darmstadt, Allemagne) implante un bureau en Caroline du Nord (Research Triangle Park) pour répondre à la demande du marché et se rapprocher de ses partenaires. Elle est spécialisée dans la production de protéines recombinantes et d'anticorps.

L'américain Zymogenetics (Seattle, Washington) a obtenu 120 millions de dollars lors de son introduction en Bourse, au Nasdaq. Dix millions d'actions ont été émises.

Bioalps veut tirer son épingle

Bien qu'encore jeune, la région Bioalps (Genève-Lausanne) veut devenir un pôle de référence en biotechnologies. Malgré un certain nombre d'atouts, elle doit multiplier le nombre de start-up pour rivaliser avec d'autres régions.

Biodata, Biosquare et BioEquity, trois manifestations importantes autour des biotechnologies en quelques mois, qui montrent la volonté de la Suisse de dynamiser ce secteur. Vincent Grandjean, chancelier du canton de Vaud ajoute : « Nous avons vu depuis trois ans le nombre de start-up croître de façon exponentielle en Suisse. Les sciences de la vie concernent aujourd'hui plus de 2 000 personnes et plus de 100 entreprises ou institutions. »

A côté des pôles de Zurich (65 sociétés de biotechnologie) et de Bâle (78 sociétés), la jeune région Bioalps (Genève-Lausanne) compte bien tirer son épingle du jeu, même si pour l'instant, environ trente entreprises de biotechnologie y sont recensées. Vincent Grandjean indique : « Nous relevons un formidable défi pour la région Genève-Lausanne : devenir un pôle d'attraction mondial pour les biotechnologies. » Bioalps a été créée en juin pour promouvoir la région au congrès américain BIO. Elle rassemble les institutions académiques et les promotions économiques des deux cantons. Encore jeune, Bioalps a du pain sur la planche. « Il faut constituer un réel réseau entre les deux cantons et relier les différents incubateurs », explique Bertrand Fahrni, du département économique de l'Etat de Vaud.

Le poids de Serono

Cependant, cette région possède un certain nombre d'atouts. En 2001, le magazine « Science » a identifié spécifiquement la région de Genève comme le plus important centre d'excellence de recherche en biotechnologie d'Europe. Elle bénéficie de la présence de grands groupes industriels. Le groupe Serono, en plus de son siège social (environ 450 salariés), possède à Genève ou dans les environs son institut de recherche

UN NOUVEAU MARCHÉ DYNAMIQUE

En juillet 1999, la Bourse suisse créait son nouveau marché, le SWX New Market. Aujourd'hui, quinze sociétés y sont cotées. Ce marché se différencie par la forte présence d'entreprises étrangères (40%) et la taille des sociétés qui ont une capitalisation boursière moyenne de 250 millions d'euros. Le SWX New Market cible des sociétés leaders sur un marché de niche dans les secteurs des sciences de la vie, des technologies

de l'information et des micro et nanotechnologies. « Nous rencontrons un intérêt important de la part de nombreuses sociétés francophones en phase de pré-introduction en Bourse. Plusieurs d'entre elles sont intéressées par des contacts avec les investisseurs internationaux et les fonds spécialisés basés en Suisse en vue d'une cotation », commente Philippe Allamel, directeur adjoint du SWX New Market.

Autre particularité de ce marché : la banque qui gère l'introduction en Bourse s'engage à assurer l'animation du marché pendant deux ans. De plus, elle doit fournir deux fois par an une analyse complète de la société, afin que les investisseurs puissent mieux suivre l'entreprise après son introduction. Les sociétés cotées sont également tenues de publier leurs chiffres sur une base trimestrielle.

pharmaceutique (200 personnes), son centre de biotechnologie (150 personnes) et ses laboratoires (400 personnes). A Lausanne, c'est le centre de recherche de Nestlé qui tient la vedette avec 600 personnes. Aux côtés de ces industriels, la région Genève-Lausanne a plusieurs pôles importants de recherche universitaire : l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), l'Université de Lausanne et celle de Genève, les hôpitaux universitaires de Genève (HUG) et de Lausanne (UHL). Seul bémol : « L'organisation de la recherche publique est trop rigide. Mais cela est en train de changer », explique Vincent Grandjean. Les établissements scientifiques se sont en effet dotés de bureaux de transferts technologiques. « Les structures sont en place. Elles ont identifié de très nombreux projets, actuellement en cours de traitement », souligne Michel Conne, du centre de développement économique du canton de Vaud.

Pour accueillir ces projets, un biopôle existe à Epalinges, dans la banlieue nord de Lausanne. Il rassemble l'Institut suisse de recherche sur le cancer, l'Institut Ludwig et l'Institut de biochimie de l'université de Lausanne. Créé en 2000 au sein du biopôle, un bio-incubateur accueille six start-up. Trois produisent des protéines recombinantes : Apotech, Dictagene et Valibio. Cytion cible les composants des canaux ioniques, tandis que The Genetics Compagny est spécialisé en génomique fonctionnelle. Enfin, Fluka met au point des réactifs de laboratoire. « Cet espace est aujourd'hui complet mais deux entreprises ont besoin de s'agrandir et quittent le biopôle fin mars », explique Bertrand Fahrni. Cependant, « il faudrait accélérer la mise à disposition de locaux au sein du biopôle pour

« Un formidable défi pour la région Genève-Lausanne : devenir un pôle d'attraction mondial. »

gle du jeu

les entreprises», commente Michel Conne. Un terrain de 80 000 mètres carrés est disponible autour du bio-incubateur, «mais nous n'avons pas les fonds pour construire un nouveau bâtiment pour les entreprises de biotechnologie. Nous voulons cependant promouvoir cet espace pour le mettre à disposition de ces sociétés», explique Bertrand Fahrni. Il ajoute : «Nous manquons encore d'infrastructure pour les start-up, surtout au niveau de leur suivi et d'aide au management.» Certains incubateurs commencent à proposer ce type d'aide, notamment celui du parc scientifique sur le site de l'EPFL. Côté financement : la Suisse s'enorgueillit de la présence de plus d'une dizaine de fonds dédiés aux biotechnologies. On peut citer le fonds biotech de la banque Pictet, le Cantrade Invest Biotech, le Clariden Biotechnology Equity. De même les capitaux-risqueurs sont au rendez-vous : Alta Berkeley Venture Partners, Innoventure Capital... Au total, plus de 40 sociétés de capital-risque et d'investissement proposent des financements dans les sciences de la vie.

Modex, star de la région

Pour financer leur développement, les sociétés suisses vont également se tourner à court terme vers la Bourse. «Beaucoup de sociétés sont maintenant bien développées et nous devrions assister à plusieurs introductions en Bourse cette année et l'année prochaine, indique Hervé de Kergrohen, directeur de Biodata. Pour l'instant, sept entreprises suisses dans les secteurs santé ou technologie sont cotées au SWX New Market, dont Actelion (Bâle) et Modex (Lausanne). Cette dernière est la star incontestée des biotechnologies dans la région Bioalps. Spécialisé dans les maladies de peau, Modex a actuellement plusieurs molécules en phase clinique. Son produit Epidex, qui reconstitue de la peau à partir des cellules souches des cheveux du patient, entre en phase III aux Etats-Unis cette année. Allox, basé sur la délivrance de facteurs de croissance par spray pour reconstituer la peau, commencera une phase II au second trimestre. Un autre produit entre en phase I en 2002 : Oxyscav, une petite molécule pour traiter localement les dermatoses induites par les radiations. Autre entreprise en plein développement dans la région, même si le siège social est aux Etats-Unis : Geneprot, spécialisé dans la protéomique. La société possède, à côté de Genève, le plus grand centre de protéomique industriel du monde. Composée de cent salariés, elle a levé 122 millions de dollars en 2000-2001. Et a prévu un autre tour de table cette année, une introduction en Bourse aux Etats-Unis et la construction d'un second centre industriel à Princeton (New Jersey). ■

ANNE PEZET

POUR EN SAVOIR PLUS

www.bioalps.com
www.biopole.ch

▾ IDEC

Les excellents résultats annuels de l'américain Idec Pharmaceuticals n'ont pas suffi à réveiller l'action qui perd encore 7,2 % cette semaine, clôturant, vendredi, à 58,94 dollars. Pourtant, l'inventeur du Rituxan enregistre son quatrième exercice bénéficiaire avec un chiffre d'affaires de 272,7 millions de dollars (+ 76 %) et un résultat net de 101,7 millions de dollars (+ 101 %). Mais les investisseurs ont les yeux rivés sur le Zevalin, un traitement de seconde génération du lymphome. Ce dernier a été approuvé par la FDA début janvier mais, pour lancer le produit, Idec doit rendre ses capacités de production conformes aux exigences de la FDA. Ce qui pourrait prendre encore plusieurs mois... Un point essentiel en termes de perspectives de résultats 2002 !

▴ CURAGEN

Malgré la publication jeudi d'une perte nette de 42,9 millions de dollars, en augmentation de 59 %, l'action Curagen a pris 3,2 % depuis mercredi. Un constat surprenant qui s'explique facilement par l'annonce, cette semaine, par Bayer et Curagen de la bonne avancée de leur programme de codéveloppement signé il y a près d'un an et représentant quelque 1,4 milliard de dollars. Trente et une molécules ont déjà été sélectionnées. Elles viendront prochainement renforcer le pipeline préclinique de Bayer dans le diabète et l'obésité.

ILS BOUGENT

■ NOVARTIS

ERIC CORNUT, actuellement président du directoire de Novartis Pharma, accède au poste de président de Novartis France. Il assurera ainsi les deux fonctions. Il succède à BERNARD MESURÉ qui devient, pour sa part, président d'honneur de la filiale France du groupe leader du secteur de la santé.

■ MORPHOSYS

L'allemand, spécialisé dans la production d'anticorps, vient d'annoncer la nomination d'AXEL MESCHEDER au poste de directeur médical, chef de la recherche et du développement clinique. Il a rejoint la société après avoir occupé la direction de la recherche du Genetics Institute, dirigé la division soins critiques chez Aventis Centeon, et assuré différentes fonctions de manager au sein de Hoffmann-La Roche.

Des chercheurs japonais sont parvenus à introduire dans des protéines un nouveau type d'acides aminés. Pour cela, ils ont réussi à produire une nouvelle paire de bases, appelée s*y, et à l'introduire dans des brins d'ADN ou d'ARN. Elle permet d'incorporer dans la protéine un acide aminé proche de la tyrosine. («*Nature Biotechnology*», février)

Les mécanismes intimes de l'infection d'une bactérie par un bactériophage viennent d'être dévoilés. La portion située à la base de la queue du phage joue un rôle primordial dans l'injection du patrimoine génétique de ce virus à l'intérieur de la bactérie. Une découverte qui pourrait conduire à la mise au point de virus particuliers qui seraient les antibiotiques de demain. («*Nature*», 21 janvier)

Avec ses collègues, Richard Herman, de l'université d'Arizona, à Tempe, est parvenu à faire marcher un homme paraplégique. L'équipe lui a inséré des électrodes dans le bas de la moelle épinière. Elles stimulent les voies nerveuses par un courant électrique au cours de la marche. («*Spinal Cord*», février)

Un nouveau modèle de la sclérose latérale amyotrophique vient d'être mis au point. Ce rat transgénique, porteur d'un gène humain, est expérimentalement plus intéressant que les précédents modèles de souris. Grâce à sa plus grande taille, les chercheurs vont en effet pouvoir évaluer différents traitements. En outre, ce modèle a déjà permis de mettre en évidence le rôle important joué par les astrocytes dans le développement de la maladie. («*PNAS*», 29 janvier)

D'où vient la complexité humaine ?

Au lendemain du séquençage de notre génome, l'épissage alternatif fut l'explication toute trouvée de la complexité humaine. Une idée aujourd'hui battue en brèche.

«**C**omment le génome de la drosophile peut-il contenir moins de gènes qu'un organisme, sans aucun doute plus simple, comme le ver *Caenorhabditis elegans* ? La réponse doit résider dans leurs protéomes. Il devient clair que l'épissage alternatif joue un rôle extrêmement important dans l'extension de la diversité des protéines et doit ainsi soutenir l'apparente divergence entre le nombre de gènes et la complexité d'un organisme. » Telle était, l'année dernière, l'hypothèse de Brenton Graveley, de l'université du Connecticut («*Trends in Genetics*», février 2001). Une idée largement reprise par l'ensemble de la communauté scientifique. Car, pour passer de la mouche du vinaigre à l'homme, il faut à peine deux fois plus de gènes. Tout se jouerait-il donc au niveau de l'épissage alternatif ? Aujourd'hui, rien n'est moins sûr...

Un processus primordial

Ce processus de maturation des ARN messagers, qui excise les introns et réunit les exons, permet à un même gène, dans un même organisme, de donner naissance à plusieurs produits. Et, en théorie, un seul gène peut engendrer jusqu'à 38 000 protéines différentes («*Cell*», juin 2000). Il y a à peine trois ans, on pensait que seuls 5 % des gènes humains étaient épissés de la sorte. Aujourd'hui, les estimations frôlent la moitié du génome. Ouf ! Une certaine idée de supériorité humaine est donc bien préservée. Et pas plus tard que le mois dernier, Barmak Modrek et Christopher Lee, de l'université de Californie de Los Angeles, affirmaient encore que « l'épissage alternatif est l'une des composantes les plus significatives de la complexité fonctionnelle du génome humain » («*Nature Genetics*», janvier 2002). Aussi, pour les chercheurs californiens, « l'épissage alternatif joue un rôle majeur dans la production de complexité. De nombreux groupes

ont récemment présenté des analyses génomiques qui supportent fortement cette hypothèse ».

Pourtant, dans le même numéro de «*Nature Genetics*», cinq scientifiques allemands balayent cette idée. Dirigés par Jens Reich et Peer Bork, respectivement du Centre pour la médecine moléculaire Max Delbrück de Berlin et de l'European Molecular Biology Laboratory d'Heidelberg, les chercheurs soutiennent que le « taux d'épissage alternatif ne présente aucune différence majeure entre les hommes et les autres animaux ». Autrement dit, un gène de mouche, de rat ou de ver serait tout aussi capable qu'un gène humain de coder une foultitude de produits ! Pour parvenir à cette conclusion, l'équipe a travaillé à partir de banques d'EST. Ces séquences génétiques exprimées constituent le principal outil de détermination des exons dans l'ADN des eucaryotes. A l'aide d'un protocole bio-informatique, les Allemands ont comparé le taux d'épissage alternatif des génomes d'homme, de souris, de rat, de vache, de mouche, de ver et de plante.

Pour James Stevenin, de l'IGBMC de Strasbourg, « ce n'est pas une révolution. On soupçonnait déjà que le taux d'épissage alternatif était le même entre la souris et l'homme ». De son côté, Gilbert Thill, spécialiste de la question, admet que « c'est le premier article qui s'oppose à l'idée générale auparavant largement admise. Ce résultat va obliger les gens à creuser sérieusement cette question importante ». Car, si l'épissage alternatif n'est pas responsable d'une plus grande complexité chez l'homme, il n'en reste pas moins un processus primordial, dont les perturbations engendrent nombre de maladies. D'ailleurs, Barmak Modrek et Christopher Lee militent pour un vaste effort de la communauté scientifique qui permettrait d'identifier tous les variants d'épissage humains. Un programme qui ne sera pas sans rappeler le projet Génome Humain. ■

GÉRALDINE MAGNAN

La parthénogenèse, mère de cellules souches

En collaboration avec des chercheurs américains académiques, une équipe de la société de biotechnologie Advanced Cell Technology (Worcester, Massachusetts) vient d'obtenir des cellules souches pluripotentes de primate à partir d'un embryon non fécondé obtenu par parthénogenèse. Après maturation in vitro durant 36 heures, 28 des 77 œufs de *Macaca fascicularis* ont atteint la métaphase II. Un protocole expérimental de parthénogenèse a conduit quatre d'entre eux à se développer jusqu'au stade blastocyste. Les chercheurs ont ensuite obtenu une lignée cellulaire qui s'est multipliée puis différenciée en astrocytes, neurones dopaminergiques, cardiomyocytes, cellules du muscle lisse, cellules épithéliales ciliées, adipocytes... En voulant vérifier la capacité de ses cellules à se différencier in vivo, l'équipe montre aussi, après une injection intrapéritonéale chez des souris atteintes d'un déficit immunitaire combiné sévère, que les cellules ne forment pas de tumeur maligne. Selon les auteurs, « cette étude suggère une alternative au clonage thérapeutique humain ». En obtenant ces cellules à partir de la parthénogenèse, les scientifiques pensent en effet éviter l'utilisation de véritables embryons humains. (« Science », 1^{er} février)

Bloquer l'expression des gènes

Sous la houlette de Gregory Hannon, du Cold Spring Harbor Laboratory (New York), deux chercheurs viennent de valider l'utilisation d'un nouvel outil de génomique dans les cellules de mammifères. Jusqu'à présent, on parvenait à supprimer l'expression de certains gènes en utilisant la voie d'interférence des ARN, mais uniquement dans des cellules de plantes, de *Caenorhabditis elegans*, de drosophile ou encore de trypanosome. Aujourd'hui, les scientifiques américains prouvent que la technique fonctionne aussi sur des cellules de souris en culture. Découverte en 1995, la voie d'interférence des ARN (appelée RNAi) est un phénomène naturel posttranscriptionnel qui réduit au silence certains gènes via un ARN double brin. Cette étude a été financée par les NIH américains et la société Genetica (Cambridge, Massachusetts), dont Gregory Hannon est un des cofondateurs. La société espère d'ailleurs utiliser la technique pour créer des souris avec des gènes spécifiques « knock downs ». (« PNAS », 28 janvier)

Ralstonica séquencée

Les pommes de terre, les tomates, les aubergines, les bananes et autres plantes vivrières ne souffriront bientôt plus des attaques de *Ralstonia solanacearum*. Présente dans les sols des zones tropicales et subtropicales, et récemment introduite en Europe, cette bactérie est à l'origine de plusieurs maladies qui limitent fortement la production des plantes. Des équipes du CNRS, de l'Inra et du Centre national de séquençage du GenomeScope d'Evry viennent d'achever le séquençage de son génome. Organisé en deux réplicons – un chromosome et un mégaplasmide –, ce génome semble être en évolution rapide, notamment par le biais de transferts génétiques horizontaux. Les chercheurs y ont identifié plus de 200 nouveaux gènes, probablement tous impliqués dans la virulence de la bactérie. Ces travaux devraient conduire à la mise au point de nouvelles stratégies de lutte contre les agents phytopathogènes. (« Nature », 31 janvier)

Pronostic génétique du cancer du sein

Le cancer du sein peut prendre des formes multiples. Mais l'apparence des tumeurs n'est pas un bon facteur de pronostic. Elle ne suffit pas à choisir le traitement le mieux approprié (thérapie à base d'hormones, chimiothérapie ou chirurgie). Forts de ce constat, des chercheurs académiques néerlandais, conduits par Stephen Friend, de la société Rosetta Inpharmatics (Kirkland, Washington), ont criblé des tumeurs malignes à l'aide de puces à ADN. Ils ont ainsi identifié un profil d'expression génétique spécifique qui correspond à des cancers particulièrement agressifs, ceux qui métastasent très rapidement. Les gènes caractérisés pourraient fournir un outil permettant de sélectionner le meilleur traitement avec le moins d'effets secondaires. En outre, les produits de ces gènes pourraient constituer de nouvelles cibles thérapeutiques. (« Nature », 31 janvier)

Il n'y a qu'un appareil de Golgi par cellule. Avant la division cellulaire, est-il partagé en plusieurs clusters de membranes ou bien recyclé dans le réseau membranaire du réticulum endoplasmique ? Une étude vient de montrer qu'au moins une partie de la reproduction de l'appareil de Golgi a lieu loin du réticulum. (« Science », 1^{er} février)

Des scientifiques du Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center ont développé un test qui permet de prédire, à un stade précoce, le cancer du colon. Pour cela, ils ont analysé des échantillons collectés chez 74 malades, dont 28 à un stade particulièrement précoce. (« New England Journal of Medicine », 31 janvier)

Pour ses travaux sur les transferts de gènes dans les plantes, Mary-Dell Chilton, de la société Syngenta Biotechnology (Research Triangle Park, Caroline du Nord), s'apprête à recevoir le prix des Sciences de la vie de l'Institut Franklin situé à Bâle, en Suisse. En 1982, son équipe de l'université de Washington de Saint-Louis avait développé la première plante transgénique.

Après avoir passé au peigne fin les échantillons génétiques de 300 patients souffrant de cardiomyopathie, une équipe de chercheurs allemands et américains vient de découvrir trois nouvelles mutations dans le gène de la métavinculine. Lorsqu'elle est défectueuse, cette protéine, présente dans les cardiomyocytes et dans les cellules des muscles lisses qui longent les vaisseaux sanguins, est à l'origine de la maladie. (« Circulation », 29 janvier)

LES LIENS DE LA SEMAINE

www.afssa.fr/actualites/index.asp?mode=actu&ladate=&id_theme=1086&id_info=4673

Les ministres de la Santé, de l'Agriculture et de la Consommation ont chargé l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) d'évaluer les risques relatifs à la consommation de produits alimentaires composés ou issus d'OGM. Deux questions étaient

posées : quels sont les points sensibles de l'évaluation des risques sanitaires liés à la consommation humaine et animale d'OGM ou de produits qui en sont issus et quels sont les risques liés à la consommation humaine et animale d'OGM contenant des gènes de résistance aux antibiotiques ? On trouve en ligne le compte-rendu de cette évaluation, ainsi que

les actes du colloque qui s'est déroulé en décembre dernier.

www.agriculture.gouv.fr/esbinfo/esbinfo.htm

Tout sur l'encéphalopathie spongiforme bovine. Ce site d'information explique les cycles de la maladie et donne le nombre total de cas détectés depuis 1991. Il répertorie aussi les matériels à risque spécifiés et informe sur les

programmes mis en place en matière de surveillance. De plus, il décrit le mode d'élevage des bovins, les signes officiels de qualité, les objectifs en matière de restauration scolaire. Tous ces points sont détaillés par le ministère de l'Agriculture et de la Pêche. Dans la partie actualité, les indicateurs statistiques ont été mis à jour le 29 janvier. Un lien est établi avec l'avis de l'Afssa sur l'ESB.

RENDEZ-VOUS

• « Using the biopharmaceutical regulatory pathway to predict market viability in the United States » et « The regulatory pathway for biotechnology medicines in Europe » sont les deux sujets qui constitueront ce premier cycle de conférences, organisé le 6 février 2002, à Levallois, par Quintiles France et Quintiles Biotechnology Europe, destiné aux professionnels du secteur français des biotechnologies. Contact : Quintiles France, Coralie Delmotte E-mail : coralie.delmotte@quintiles.com Site : www.quintiles.com

• France Biotech organise un petit-déjeuner conférence, le 7 février 2002, à Paris, sur le thème « Les nouvelles garanties d'Etat sur les prêts bancaires aux sociétés de biotechnologie ». Une table ronde réunira aussi des représentants de banques d'investissement qui débattront des stratégies de croissance externe. Enfin, Genodyssee sera présentée. Contact : France Biotech Tél. : 01-56-58-10-70

E-mail : contact@France-biotech.org Site : www.France-biotech.org

• Un dîner débat est organisé par Centrale Santé, le 13 février, à Paris sur le thème : « Biotechnologies et santé, le temps des facilitateurs ». Il sera présenté le premier pôle santé technologies et biotechnologies de l'Ecole Centrale Paris, ainsi que les actions et ateliers proposés cette année par Centrale Santé. Contact : Manuel Gea E-mail : manuel.gea@centrale-sante.net Site : www.centrale-sante.net

• Le rendez-vous annuel « Infotech Pharma 2002 » aura lieu à Londres, du 13 au 15 février 2002. Tous les professionnels de l'industrie pharmaceutique, de la recherche à la vente, se retrouveront à cette occasion et feront de cet événement un échange mondial de technologies, de savoir-faire et d'alliances. Contact : IBC UK, Talara Hales Tél. : 00-44-1932-893-893 E-mail : cust.serv@informa.com Site : www.infotechpharma.com

• « Investir dans le secteur des biotech : les atouts, les risques, les gains » sont les points qui seront étudiés lors du forum Bio Ceo & Investor Conference 2002, qui aura lieu du 20 au 22 février 2002, à New York. Seront réunis, pour l'événement, un grand nombre de sociétés d'investissement et d'entreprises de l'industrie de la santé. Contact : Biotechnology Industry Organisation Tél. : 00-1-212-292-5500 E-mail : investinbio@bio.org Site : www.InvestInBio.com

• Trois rendez-vous à l'occasion du « Genome 2002 », qui se déroulera du 23 février au 1^{er} mars, à Santa Clara (Californie). Genomic Partenering (du 23 au 24) ouvrira le congrès par la présentation de sociétés innovantes. Human Genome Discovery (du 25 au 27) enchaînera sur les plus importantes et récentes avancées sur le génome. Enfin, Gene Functional Analysis (du 28 février au 1^{er} mars) le clôturera. Contact : CHI Tél. : 00-1-617 630 1300 E-mail : chi@healthtech.com Site : www.genometricconference.com

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 2002, France, 1 an (44 numéros) : 565 € TTC, 6 mois (22 numéros) : 298 € TTC (TVA 2,10%)
Service abonnements : 41 30 - Fax : 41 34 - Petites annonces : Georges Marécaux : 41 57.
Rédaction : Jean-Pierre Gaudard (rédacteur en chef) : 41 90 ; Anne Pezet : 41 74 ; Géraldine Magnan : 42 29 ; Nadia Timizar : 42 28. Réalisation : Sophie Jarreau.
Groupe Industrie Services Info : Président : Philippe Clerget.

Dépôt légal 1^{er} trimestre 2002 - Editeur : Groupe Industrie Services Info. Siège social : 14, rue Médéric 75017 Paris. SAS au capital de 40000 euros. 428 612 600 RCS Paris.
Directeur de la publication : Philippe Clerget. Imprimé par Duplprint, 2, rue Descartes 95330 Domont. Commission Paritaire des Publications et Agences de Presse : 0601 I 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.

UNE PUBLICATION DE
VIVENDI
UNIVERSAL
PUBLISHING



BIOTECH.INFO BULLETIN D'ABONNEMENT PROFESSIONNEL

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 : **BIOTECH.INFO**. (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 31/12/2002.
Pour l'étranger, nous appeler au 33 1 56 79 41 30.

GRUPE INDUSTRIE SERVICES INFO - RCS Paris B 428 612 600 - TVA intra-communautaire : FR 89428612600

SOCIÉTÉ _____

NOM _____

PRÉNOM _____

FONCTION _____

SERVICE _____

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

_____ VILLE _____
CODE POSTAL

E-MAIL _____

TÉL. () _____ FAX () _____

Les informations demandées ici sont indispensables au traitement de votre abonnement. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6/01/78, 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 17/08/1989 dont, sur demande, une copie peut être mise à votre disposition.