

EDITO

La crise, une chance
pour l'innovation

« La crise : une chance pour une croissance durable, fondée sur l'investissement et l'innovation ? » C'était le thème d'un débat entre Philippe Pouletty, Xavier Bertrand, et des dirigeants d'entreprises de biotech.

Bis repetita placent. Philippe Pouletty, président de France Biotech, a raison de plaider une fois de plus pour « la relance innovante », car les sciences de la vie représentent 40 à 50 % des investissements de high tech. Pour être efficace, il faut, selon lui, « soutenir la recherche académique pour trouver des innovations de rupture, valoriser les entrepreneurs, réaliser une réforme de l'épargne et améliorer la chaîne de financement. Or que voit-on dans les biotech. françaises : un fort accroissement du nombre de médicaments en développement mais une chute conjoncturelle mais préoccupante de 79% des investissements ! »

Oui le statut de Jeune entreprise innovante, initié par France Biotech, est d'une grande aide pour les start-up puisqu'elles obtiennent notamment des baisses de charges. « Mais nous souhaitons que la durée du statut passe de 8 à 15 ans, demande Philippe Pouletty, une mesure qui coûterait de l'ordre de 300 millions d'euros ». Oséo et le Crédit Impôt Recherche ont quant à eux leur limites face aux besoins des PME (voir notre central de la semaine dernière). La loi Tépà, [Suite p.2](#)

SOMMAIRE

SOCIÉTÉ ÉMERGENTE Page 3
Bio-Business.TV filme et analyse les biotech.

ORGANISATION Pages 4-5
Mutualisation des prestations et des compétences, l'outil anti-crise ?

TECHNOLOGIE Page 6
Dents : comprendre la formation de l'email

EN BREF
BioAlliance, CA en hausse Page 1
Le pipeline français est en progression Page 2
Prise en charge du neuroblastome Page 7

BOURSE ET ILS BOUGENT Page 5
INTERNET, RENDEZ-VOUS, ÉTUDE Page 8

ACTUALITÉS

BioAlliance, CA en hausse

« À la fin 2008, on peut constater que Loramyc (contre la candidose oropharyngée des malades immunodéprimés), notre premier produit commercialisé, commence à entrer dans les prescriptions des médecins », se réjouit Dominique Costantini, P-DG de BioAlliance. Les ventes consolidées du produit ont atteint un million d'euros. L'entreprise parisienne a signé deux nouveaux accords de licence pour le composé en Asie du Sud-Est. Aux États-Unis, les perspectives sont bonnes après le succès de la phase III. Dans le même temps, BioAlliance a acquis en Europe la licence de deux produits pour les soins de support des cancers. BioAlliance se restructure en 2009, se concentrant sur sa technologie et allégeant ses charges, notamment par la suppression de 9 postes au siège. Le chiffre d'affaires s'est monté à 8,2 millions d'euros, soit une progression de 134 %. Les licences ont rapporté 7 millions d'euros. Le résultat financier atteint 1,8 million contre 1,2 million en 2007. La perte nette a un peu augmenté (21,4 millions contre 18,3 millions). Quant à la trésorerie, elle se montait à 32 millions d'euros fin 2008. HG

Novexel lance une deuxième phase II

Novexel (Parc Biocitech, Romainville) démarre une nouvelle phase II pour son inhibiteur de beta-lactamase NXL 104 injectable associé à la ceftazidime céphalosporine contre les infections intra-abdominales. Le premier objectif est de comparer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de cette association avec le metronidazole par rapport au méropenem. Cette étude, qui devrait se terminer début 2010, suit une autre phase II qui vise les infections du tractus urinaire, où les doses sont 4 fois moindres en raison de la concentration dans l'urine. Les tests se font après deux semaines de traitement. Le NXL 104 cible les bactéries à Gram négatif résistantes dans le cadre des maladies nosocomiales. « Nous ne prévoyons pas de phase III avant 2010 et à ce stade, nous chercherons une big pharma pour partenaire, indique Iain Buchanan, directeur général. En revanche nous n'allons pas chercher à entrer en bourse car la fenêtre est fermée en ce moment. » Novexel dispose d'une trésorerie solide de 100 millions d'euros. La société emploie 60 personnes, dont 10 aux États-Unis. HG

Bonne progression pour Eurofins

Eurofins annonce que son chiffre d'affaires a progressé de 27 % à 632,8 millions d'euros en 2008, au-delà de sa prévision de 620 millions. La croissance organique est évaluée à 1 %. Dans le même temps, l'EBITDA a crû de 20,4 % à 79,6 millions et le résultat brut d'exploitation de 12,5 %. La société précise qu'il s'apprécie de 33 % par rapport à une base 2007 pro forma. Le bénéfice net part du groupe est stable à 17,7 millions. Eurofins a nettement amélioré son flux de trésorerie d'exploitation, qui passe de 39,6 à 60 millions. Une bonne partie de l'année a été dédiée à l'intégration et aux mises aux normes des sociétés acquises récemment. Selon l'entreprise, « la direction d'Eurofins aborde l'année 2009 avec confiance et prudence ». HG

Le CA de Flamel (Lyon, États-Unis) a atteint 38,6 millions de dollars en 2008, contre 36,7 millions en 2007. Les licences et la recherche comptent pour 13,2 millions de dollars. Les ventes de produit et services ont représenté 13,5 millions (contre 19,8 millions en 2007). La perte nette est de 12,1 millions contre 37,7 en 2007.

TCL Pharma (Suisse) a choisi Lonza pour développer et produire un anticorps monoclonal qui régule le système immunitaire et, s'il est enregistré, peut empêcher les rejets des greffons et aider les malades atteints de maladies auto-immunes en réduisant les effets toxiques des immunosuppresseurs. L'accord prévoit d'aller jusqu'à la production BPF pour un essai clinique de phase I.

L'EMA devrait homologuer prochainement le premier anticorps conçu et fabriqué en Allemagne. L'anticancéreux catumaxomab est destiné à des patients en phase terminale. Le projet est issu de la coopération entre la biotech. Trion (Munich) et le groupe pharmaceutique allemand Fresenius.

L'Institut de la longévité, qui sera situé à l'hôpital Charles-Foix (Ivry, 94), développera la recherche fondamentale et clinique pour les affections liées à l'âge. Le projet, porté par l'université Pierre-et-Marie-Curie comprendra un centre de recherche en neurobiologie cette année et une unité de recherche translationnelle.

La biotech. américaine Xencor a passé un accord non exclusif d'évaluation et de licence avec son compatriote Pfizer, pour optimiser ses anticorps monoclonaux thérapeutiques. Plusieurs projets de découverte de médicaments sont liés à l'opération.

ACTUALITÉS

Le pipeline français est en progression

France Biotech publie son rapport sur le pipeline de l'industrie française, « Products Pipeline review 2008 ». Les médicaments issus des biotech. sont en croissance (158 contre 122 en 2007 pour les entreprises). Cette année, France Biotech a inclus aussi dans son étude 41 diagnostics de 22 entreprises et 28 dispositifs médicaux de 17 entreprises. La cancérologie reste le premier domaine thérapeutique exploré par la recherche mais elle est tombée à 20 % des médicaments, contre plus du tiers en 2007. En oncologie donc, on trouve des sociétés comme Innate Pharma à Marseille qui travaille notamment sur les leucémies et les lymphomes. Oncodesign est basé à Dijon, Cytomics Systems et Immutep en région parisienne... En deuxième position se situent les maladies infectieuses qui représentent près de 20 % des développements. Des entreprises comme Transgene et Novexel y participent. Les recherches vont vers de nouveaux antibiotiques qui ciblent des bactéries résistantes, notamment dans les maladies nosocomiales. La neurologie est le terrain de Pharnext, notamment dans le domaine de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (une affection neuromusculaire très invalidante). Mais cette belle santé de la recherche privée pourrait être menacée par les problèmes de financement actuels (voir édito). HG

BioVision : 6^{ème} édition et toujours en évolution

Le Forum Mondial du Vivant, qui se tient du 8 au 11 mars à Lyon, a pour fil rouge cette année le rôle des sciences de la vie face aux défis de l'expansion urbaine, qui génère davantage de pollution, de malnutrition et exacerbe les épidémies. « Biovision n'est pas un congrès scientifique mais les progrès technologiques sont examinés par toutes les parties prenantes », déclare Philippe Desmarescaux, fondateur de Biovision en 1999. « Parmi les 24 sessions parallèles, un tiers porte sur les grandes avancées telles le nouveau monde des ARN, les plantes du futur ou encore la biologie des systèmes », souligne le DG de Biovision Christian Garnier. Doté d'un budget global de 4 millions d'euros, l'événement des sciences de la vie a vu son sponsoring industriel chuter de 30 % pour son édition 2009, mais « nos partenaires historiques dont les collectivités locales maintiennent leur niveau d'engagement », rassurent les organisateurs. NM

EDITO (suite de la page 1)

LA CRISE, UNE CHANCE POUR L'INNOVATION

qui permet une réduction de 75 % d'impôt sur la fortune (ISF) dans la limite de 50 000 euros pour les contribuables qui investissent dans des PME non cotées, a bien favorisé des financements, « mais ce serait encore mieux si la mesure était déplafonnée et centrée uniquement sur les sociétés innovantes », indique Philippe Pouletty.

CHANGEMENTS DE MENTALITÉ

Autre source de financement, l'épargne, notamment l'Assurance Vie. « Il faudrait que les assureurs investissent dans les start-up d'innovation ; il y a d'immenses réserves dans ce domaine mais moins de 1 % irrigue les PME. Ils ne le feront que contraints par l'État car ils ont déjà fait des promesses dans ce sens, qu'ils n'ont pas tenues », poursuit le président de France Biotech. Les fonds de pension américains ne reculent pas de leur côté devant les investissements.

Et Xavier Bertrand de commenter : « Apportez-nous des idées pour que

nous propositions des réformes ». Gilles Avenard, directeur de BioAlliance Pharma appelle de ses vœux des fonds qui ne suivent pas seulement les phases de démarrage. « Nous avons besoin d'investissements à tous les stades de l'entreprise », indique-t-il. « Un des problèmes est que nous devenons une industrie du cash, qui empêche une vision à long terme, et c'est tragique », observe Fred Turner, directeur général de Genzyme France.

Autre point à changer, la gouvernance des universités, qui devrait à la fois se situer dans le long terme et les technologies de rupture : « Aux États-Unis, ce sont de grands entrepreneurs qui sont dans les Conseils d'administration. La réforme universitaire française ne va pas assez vite et pas assez loin », martèle Philippe Pouletty.

Il faudrait enfin changer de vision. Et si le secteur de la santé n'était plus considéré comme une dépense mais une chance pour le pays ? ■ HÉLÈNE GUYOT MASSARI

Bio-Business.TV filme et analyse les biotech.

Bio-business.TV est la première télévision indépendante diffusée sur internet dédiée aux industries pharmaceutiques et aux biotechnologies.

« Nous voulons faire changer et interconnecter le monde des biotechnologies en créant un média diffusant des informations spécifiques concernant les sciences de la vie », explique Daniel Teper, co-fondateur de Bio-Business.TV. Ce nouveau média est dédié à un public regroupant les entreprises de biotechnologies et les groupes pharmaceutiques ainsi que les agences gouvernementales, les investisseurs, les juristes, les consultants, les scientifiques et les médecins.

Bio-Business.TV relaie des informations sur trois canaux principaux, l'un tourné vers les investisseurs dispense des informations sur les marchés, la bourse et les sociétés cotées ou privées; le deuxième s'adresse aux équipes de management traitant de stratégie d'entreprise, de business, de questions réglementaires et légales; et le troisième est dédié à la science, analysant les dernières données et les nouvelles technologies et avancées médicales.

Bio-Business.TV fédère via la création du « BioBusiness Circle », un réseau professionnel pour faciliter et optimiser les initiatives de « business development ». Elle diffuse des vidéos des membres présentant leurs entreprises et les opportunités de partenariat. Bio-Business.TV souhaite devenir le support incontournable du business et du réseautage.

COMBLER UN MANQUE DE COMMUNICATION

Le projet BioBusiness.TV a émergé du concept qu'internet serait le futur de la télévision. Daniel Teper, Docteur en pharmacie et titulaire d'un MBA de l'Insead a occupé divers postes dans l'industrie pharmaceutique (Novartis, GSK, Sanofi-Aventis) et dans la communication et le marketing (EuroRSCG, Interpublic, WPP).

Il a créé des contenus vidéo dédiés aux professionnels des sciences de la vie bien avant que les vidéos en ligne ne connaissent leur succès actuel avec l'idée qu'elles pourraient être

utiles pour différentes communautés d'intérêt ainsi que pour les médias. BioBusiness.TV a été lancée début 2007, date à laquelle Jonathan Teper tout juste diplômé de l'université de Tufts de Boston a rejoint l'aventure pour gérer les parties média et technologies ainsi que l'opérationnel. Les Teper sont ensuite allés chercher Jean-Loup Romet-Lemonne, fondateur et ex-CEO d'IDM pour qu'il devienne CEO de BioBusiness.TV.

Ce dernier explique : « En tant que CEO d'une start-up de Biotech en France j'aurais aimé trouver une plateforme sur internet comme Bio-Business.TV me permettant d'accroître la visibilité de ma société sur la scène internationale. La communication des sociétés est souvent vide de sens, non informative. Le format de Bio-Business.TV avec des interviews de CEO menées par des analystes de Wall Street permet de créer un contenu beaucoup plus informatif. Les analystes connaissent les règles du jeu et les CEO savent jusqu'où ils peuvent aller en communication. Les questions sont plus techniques et pointues, et les réponses associées au langage du corps permettent de retirer de vraies informations et d'attirer l'attention sur ce qui est important (ex : <http://www.bio-business.tv/videos/115>) ».

Jean-Loup Romet-Lemonne a pour mission de renforcer les bases de l'entreprise, de faire évoluer le business model ainsi que la qualité des éditoriaux. Pour se donner pleinement les moyens de leurs ambitions et ne pas être dépendant des contrats de sponsoring, l'équipe est actuellement en levée de fonds. ■ CÉLINE HÉCHARD

FICHE D'IDENTITÉ

LIEU : New York, USA
 CRÉATION : 2007
 FINANCEMENT : Fonds propres
 EFFECTIF : 3 + consultants
 SPÉCIALITÉ : Media
 CONTACT : jeanloup@biobusiness.tv
www.biobusiness.tv

EN BREF

Le résultat net d'Exon-Hit therapeutics (Paris) atteint 8,9 millions d'euros contre 7,3 en 2007. L'année passée, la société a investi en R&D pour le développement clinique. Pour 2009, elle prévoit les résultats de la phase IIa sur EHT 0202 (contre Alzheimer) et le démarrage avec Allergan de programmes de découverte d'épitopes pour les maladies de l'œil. La commercialisation de EHT Dx21 (diagnostic sanguin d'Alzheimer) devrait être préparée pour fin 2009.

L'Américain Dodge Animal Health, filiale de Wyeth, a signé un accord de licence commerciale pour l'utilisation de la lignée EB66, produit propriétaire de Vivalis (Nantes), en vue de la production de plusieurs vaccins vétérinaires. La lignée présente des avantages par rapport aux œufs embryonnés.

Afin de se développer dans des programmes contre le cancer et les maladies inflammatoires, Cephalon (États-Unis) offre 207 millions de dollars pour l'achat amical d'Arana Therapeutics (Australie).

Décidément, Genentech (États-Unis) persiste et refuse toujours l'offre de 42 milliards de dollars de Roche. La société a annoncé qu'elle pourra obtenir l'homologation de 15 nouveaux médicaments entre 2011 et 2015. Du coup, Roche augmente son offre et propose 93 dollars par action au lieu de 86,50.

L'Américain Targeted Genetics confirme sa stratégie de recentrage sur les produits. L'opération comprend la renégociation de son accord avec son compatriote Celladon. La société va également transférer son savoir-faire de production de son vecteur virus adéno-associé à des entreprises de fabrication sous contrat (CMO).

Mutualisation des prestations et l'outil anti-crise ?

Mutualiser, voilà un vocable qui sonne comme un vœu pieux. Mais la crise pourrait bien transformer une notion de principe en réalité.

Partager des salariés, proposer une prestation de plusieurs sociétés... Ces procédés pourraient bien devenir une des solutions à la crise. Différentes initiatives dans ce domaine ont été montrées dans le cadre d'une soirée débats Interbiotech le 4 mars dernier.

Sébastien Guilbert coordonne le projet BioBPM, de l'association Catalyse Biosciences, qui avait été initié historiquement par le club alfa : « Nous structurons la filière biotech. avec l'appui des Régions. BioBPM est une sorte de salle de marché où se rencontrent les demandes des grands donneurs d'ordre et l'offre des prestataires de service à haut contenu technologique dans le domaine des biotech. » Le projet a démarré en janvier 2008, avec 400 000 euros de la Direction générale des entreprises (ministère de l'Industrie). Les Régions (Alsace Biovalley, Genopole, Atlanpole, Biomeridies...) soutiennent le projet en local. « Dans un premier temps, nous avons caractérisé les besoins. Les technologies existantes ont été intégrées. Un cadre juridique définit les contrats », retrace Sébastien Guilbert. Un comité de pilotage étudie les besoins des utilisateurs, qu'ils soient dans la pharma, l'agroalimentaire ou la dermo cosmétique. « En fait, ajoute Sébastien Guilbert, nous avons défini l'intégration de technologies transverses. Nous avons remarqué que les big pharmas s'intéressent à des prestations en amont du développement du médicament. »

QUALIFIER LES PRESTATAIRES

Côté prestataires, « nous sommes dotés d'un outil de « partnering », proposant une offre mutualisée. Le portail BioBPM centralise les réceptions d'offres et nous aidons à l'évaluation des prestations. Nous nous assurons des prérequis pour être prestataire mais nous ne faisons pas d'arbitrage entre les sociétés, ou encore entre le prestataire et le donneur d'ordres. Bien entendu, nous garantissons la confidentialité et la traçabilité des échanges. BioBPM se veut un espace de confiance. » La qualification des prestataires se fait par un comité de sélection. Mais les acteurs

peuvent aussi se qualifier mutuellement. L'outil final intègre des échanges normatifs et standardisés et l'agrégation filtrée d'informations issues d'appels d'offres publics. Les fonctions du portail comprennent de la recherche multicritère, le dépôt des appels à proposition et le montage de consortiums. « Le projet s'adresse à des prestataires français mais pouvant agir sur le plan européen, précise Sébastien Guilbert. À l'origine de la « business place », le club alfa s'appuyait sur 30 prestataires, ce qui ne constituait pas une masse critique garante d'une large offre. Nous espérons faire venir entre 100 et 300 entreprises, ce qui est une échelle plus industrielle. Sur le plan économique, au delà du financement par la DGE, nous allons fonctionner avec un droit d'entrée et des redevances sur le chiffre d'affaires réalisé. Les flux, anonymes, pourront être consultés. » Le Portail permet donc de trouver à la fois un partenaire pour une offre donnée et les prestataires peuvent ensemble faire leurs propositions à un donneur d'ordres.

Autre façon de partager, la mutualisation des compétences. Bien souvent une petite entreprise innovante a besoin de nouveaux spécialistes ou de personnel transversal et ne peut engager quelqu'un à plein temps. La solution peut être de partager une personne sur deux entreprises ou plus. « Les biotechnologies emploient plus de 9000 personnes. Et ce vivier est important pour le médicament », indique Claudie Jover Biyoghé, chef de projet du Leem Biotech pour l'Île-de-France.

Dès 2006, le Leem avait réalisé une étude avec Adebitech sur les besoins en compétences dans les biotechnologies. À l'époque, on avait pu déterminer que les besoins diffèrent selon le stade de développement de l'entreprise : au début, la société emploiera des spécialistes du business développement et des brevets. Pour l'étape suivante, ce sont plutôt des commerciaux, des spécialistes des affaires réglementaires ou de la veille scientifique.

En fait, les PME n'ont pas forcément les moyens d'avoir une personne dédiée à ces fonctions. Il faut donc leur offrir des solutions souples et adaptées aux biotechnologies. Bien sûr la mutualisation des compétences doit se faire dans le respect de la déontologie et de l'éthique.

RHÔNE-ALPES PILOTE

Déjà, en Rhône-Alpes, s'est déroulée une action pilote à laquelle ont participé une trentaine d'entreprises. Dix d'entre elles ont choisi comme forme juridique le groupement d'employeurs. Les quatre domaines retenus sont les affai-

Bien souvent une PME innovante a besoin de nouveaux spécialistes mais ne peut engager quelqu'un à plein temps.

t des compétences,

res réglementaires, l'assurance qualité, la gestion de projet et le juridique, qui représentent 70 % des besoins.

Des « bonnes pratiques de mutualisation » sont à l'étude, au-delà des règles des Entreprises de travail à temps partagé (ETTP). Les biotech. doivent se mettre d'accord sur certaines règles de coopération. La réflexion collective et sans tabou a permis d'avancer sur les risques de conflit d'intérêt. La charte des bonnes pratiques fixera la conduite à tenir en matière de sécurité de l'information, notamment en cas de situation concurrentielle entre deux biotech. de la mutualisation. En Rhône-Alpes, des candidats à ces postes sont actuellement reçus qui pourraient entrer dans le cadre du groupement d'employeurs du nom de Compétence Biotech.

« Nous commençons l'opération en Ile-de-France, indique Mme Jover Biyoghé. Nous ciblons 150 entreprises. En région parisienne, on ne sait pas encore quelle forme juridique prendrait en charge le projet. Mais en tout état de cause, on sait que le succès d'une biotech. dépend de l'équipe qui la porte. » ■ HÉLÈNE GUYOT MASSARI

BIOSUPPORT MUTUALISE DEPUIS 3 ANS !

Six entreprises de Genopole (Evry) ont formé un groupement d'employeurs, sous la direction de Noëlle Couget et la présidence de Grégory Lemkine (Watchfrog). Après trois années, ce sont 21 entreprises qui font partie du dispositif. « Le principe, c'est le partage, la solidarité financière, l'équité et la liberté de l'entreprise », explique ce dernier. L'équité, car l'employé dans une entreprise donnée doit être traité comme le reste du personnel.

Biosupport est adapté lorsqu'une entreprise souhaite des compétences pointues mais ne constituant pas un poste pérenne. « Les personnes qui travaillent ainsi pour plusieurs sociétés, en général un jour par semaine, doivent être expérimentées, autonomes et avoir des capacités relationnelles. La personne choisie a un CDI de la part de Biosupport, qui envoie la facture, soit le salaire brut multiplié par 1,68 comme coefficient de charge. L'entreprise doit faire un contrat annuel. Actuellement, nous avons des compétences dans le domaine de la gestion, de la sécurité/environnement et de l'informatique. Mais nous envisageons d'autres postes, dans le juridique, le marketing, la maintenance et les achats, indique Noëlle Couget. Ce système est moins coûteux que le portage salarial. La cotisation d'entrée est de 714 euros et nous demandons un dépôt de garantie. Les grandes difficultés sont le maillage des postes, la variation des besoins et la défaillance d'une entreprise. » La réussite de Biosupport vient en partie du fait que le champ d'action se situe dans le cercle limité de Genopole.

BOURSE

↓ IPSEN

Ipsen a atteint son objectif de rentabilité 2008 et confirme la chute de la marge pour 2009. Le bénéfice net a baissé de 2,2 % en 2008, à 147,2 millions d'euros et son bénéfice opérationnel de 13,8 % à 180,1 million d'euros notamment en raison de l'acquisition de l'Américain Tersica (endocrinologie) et de la filiale américaine de Vernalis (neurologie). Les coûts liés à la restructuration des sociétés acquises ont représenté 2,6 millions d'euros. Ipsen a reçu en 2008 20 millions de redevance de partenaires commerciaux, soit près de 60 % de moins qu'en 2007 en raison de l'arrêt de versement de Bayer suite à un litige. Pour 2009, le groupe confirme donc sa prévision d'une chute de sa marge ajustée à 14 % (21,6 % en 2008) suite aux acquisitions américaines, mais le premier trimestre 2009 devrait être difficile et en deçà des attentes. Suite à ces annonces, l'action a perdu le 2 mars 10,55 % à 27 euros. HG

↓ GENZYME

Genzyme a vu son action baisser de 7,2 % à 56,52 dollars le 3 mars, suite au rejet par la FDA de la commercialisation de Lumizyme dans la maladie de Pompe. La lettre de l'Agence demande des informations complémentaires avant que l'application puisse être approuvée. Le produit est fabriqué dans un bioréacteur de 2000 litres aux États-Unis. Genzyme et la FDA doivent finaliser l'accord sur le design de la vérification post approbation ainsi que l'évaluation du risque pour le produit. Le groupe et la FDA ont travaillé sur ces questions mais les objectifs ne sont pas encore atteints pour la date d'action réglementaire PDUFA. Par ailleurs, Genzyme a reçu une lettre d'avertissement de l'Agence en même temps que la lettre de réponse, ce qui a étonné car Genzyme se disait dans les temps pour les actions correctives engagées. HG

ILS BOUGENT

IPSEN

Christian de la Tour est nommé Président d'Ipsen (Paris) au Royaume-Uni et Sean Mckercher, Vice Président, Corporate Business Development.

FLAMEL TECHNOLOGIES

Jeffery S. Vick est nommé directeur commercial de Flamel au sein de la direction de l'entreprise.

Une collaboration internationale a conduit à la découverte du gène SPATA7, responsable de deux formes graves de cécité chez l'enfant : l'Amaurose Congénitale de Leber (ACL) et la Rétinite Pigmentaire (RP). La mise au jour de ce gène a aussi permis d'identifier une nouvelle voie métabolique impliquée dans d'autres maladies de la rétine. (« American Journal of Human Genetics », 5 mars)

Des Australiens affirment être sur la piste d'un vaccin pour protéger les humains de la grippe aviaire. Des expériences chez l'animal leur ont permis de prouver que leur méthode augmente le pouvoir des lymphocytes T. Or, ceux-ci reconnaissent des composants conservés par toutes les lignées virales de grippe. Selon les auteurs, cette stratégie permettrait donc d'éviter les problèmes liés à l'évolution rapide des virus. (« PNAS », 2 mars)

Trois millions de Français environ, soit un habitant sur 20, souffrent de maladies rares, selon Françoise Antonini, déléguée générale de l'Alliance Maladies Rares, un groupe de 188 associations de malades. À l'échelle européenne, le nombre de malades grimpe à 30 millions. 50% des maladies sont décelées dès l'enfance et 80% trouvent leur origine dans le génome. Faute de véritable enquête épidémiologique, ces chiffres restent approximatifs.

Un autre groupe de scientifiques, des Pays-Bas cette fois, vient d'identifier le facteur qui distingue spécifiquement les cellules souches intestinales de toutes les autres cellules souches : il s'agit du facteur de transcription appelé Achaete scute-like 2 (Ascl2). (« Cell », 6 mars)

Dents : comprendre la formation de l'émail

Une équipe suisse vient de découvrir le gène dirigeant la formation de l'émail. De quoi révolutionner les soins dentaires.

« **Q**uand les poules auront des dents ! » Et bien c'est fait, et même depuis 2003 ! Depuis que le Professeur Thimios Mitsiadis, directeur de l'Institut de biologie orale à l'université de Zürich, a implanté des cellules souches multipotentes issues de crêtes neurales d'embryon de souris dans des embryons de poulet. Résultat : l'obtention de la formation de dents dans le bec de poule. Les cellules de crêtes neurales sont en effet à l'origine du tissu mésenchymateux dentaire impliqué dans la formation de la dentine. Elles induisent le tissu épithélial buccal pour former l'émail, le plus dur des tissus organiques.

Voilà pour la petite histoire... mais la démonstration a aussi permis de comprendre que plusieurs molécules, telles que des facteurs de croissance et de transcription, étaient indispensables à la fabrication de l'émail, et ce dans une fenêtre de temps très précise.

TBX1 : LE SECRET DE L'ÉMAIL

L'élément clé du codage de l'émail est révélé depuis février (1) : défailant dans plusieurs malformations humaines (cœur, thymus, parathyroïde, tête), le gène Tbx1 est aussi responsable de la formation de l'émail des dents, étape fondamentale dans leur développement. Un lien direct a été démontré entre la perte de fonction de Tbx1 et les défauts de l'émail résultant de la minéralisation de protéines spécifiques sécrétées par les cellules épithéliales dentaires, les améloblastes. « Les dents des souris amputées du gène Tbx1 ne possèdent ni émail ni améloblastes », rapporte le Pr Mitsiadis. Or de façon similaire, les patients affectés par le syndrome de DiGeorge présentent un émail défectueux.

L'utilisation de cellules souches dentaires pour stimuler la croissance d'un nouvel émail apparaît alors comme un défi majeur dans le domaine de l'ingénierie de la dent, et les résultats de l'équipe suisse montrent d'ores et déjà que Tbx1 est impliqué dans le maintien des cellules souches épithéliales den-

taires responsables de la formation des améloblastes.

L'idée est donc d'obtenir une réparation dentaire en plaçant dans les cavités laissées par des dents extraites une dentine réparatrice constituée de cellules souches aptes à se différencier. « La plupart des informations ont dorénavant été obtenues pour comprendre le développement de la dent, rappelle le Pr Mitsiadis. Donc si on applique la technique à un système de culture de cellules humaines auxquelles on donne des facteurs de croissance (TGFb, BMPs, FGFs, NGF...) et de transcription (MSX1, TBX1, PAX9...) on pourra remplacer ses propres tissus chez un patient. »

Les perspectives d'application seraient de prélever des cellules souches dans la pulpe dentaire humaine, de les congeler et les conserver pour la fabrication des tissus manquants par la suite auto-greffés. Dans certains cas d'anomalies génétiques, la régénérescence et la réparation des dents pourraient bénéficier de transplantations locales d'agrégats de cellules souches directement dans les tissus dentaires.

Dans la lignée de la découverte des mécanismes de production d'émail, la compréhension du code génétique contrôlant le développement des dents ainsi que la réparation de celles-ci permettra selon le Pr Mitsiadis d'inventer de nouveaux produits candidats au remplacement de tissus endommagés. La thérapie clinique pour la formation et/ou la réparation de dents fonctionnelles s'inscrit donc dans le domaine du possible, même si elle s'annonce pour l'heure encore complexe. « Les vis d'implantation ont peu évolué entre l'époque romaine et aujourd'hui, mais la prolifération de cellules souches pour recréer des dents grâce aux bons facteurs de croissance vont révolutionner la parodontie », affirme avec optimisme le Pr Mitsiadis. ■ NATHALY MERMEY

(1) Publié dans *Development Biology*, Mitsiadis et al. (feb 2009)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233155>

Prise en charge du neuroblastome

Le neuroblastome est la tumeur solide extra-cérébrale la plus fréquente chez le jeune enfant. Il se caractérise par une extrême variabilité clinique et évolutive, allant de la régression spontanée sans traitement à la progression rapidement fatale, malgré une chimiothérapie intensive. À l'Institut Curie, l'équipe d'Olivier Delattre a identifié deux profils génétiques prédictifs des risques d'évolution tumorale du neuroblastome. Les tumeurs de bon pronostic présentent des altérations touchant des chromosomes entiers alors que les tumeurs agressives se caractérisent par des gains ou des pertes partiels de chromosomes. Chez les patients où les marqueurs cliniques actuellement pris en compte indiquent un bon pronostic, la présence d'altérations partielles des chromosomes est clairement associée à un risque d'évolution tumorale élevée. L'intégration de ces nouvelles données au diagnostic conduira à une réduction des chimiothérapies chez les enfants ayant une tumeur facilement contrôlable et, dans le cas contraire, à une intensification des traitements, voire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. (« Journal of Clinical Oncology », 1^{er} mars) GM

Les bactéries détournent nos acides gras

Des chercheurs français de l'Inserm, de l'université Paris Descartes, de l'Inra, de l'Institut Pasteur et du CNRS ont montré que des bactéries à Gram positif, comme les streptocoques, les entérocoques et les staphylocoques, pathogènes majeurs pour l'Homme, sont capables d'utiliser les acides gras présents dans le sang humain. De la sorte, ces bactéries parviennent à échapper à l'activité des antibiotiques censés les empêcher de fabriquer leurs propres acides gras, indispensables à la constitution de leur membrane. Les scientifiques ont d'abord constaté que des streptocoques dépourvus des gènes codant les enzymes impliquées dans la biosynthèse des acides gras sont incapables de croître dans les milieux de culture conventionnels. En revanche, ces streptocoques mutants ne présentent aucun défaut de croissance dans des milieux supplémentés avec du sérum humain et leur virulence est normale dans des modèles animaux. (« Nature », 5 mars). GM

Mise à disposition de 200 000 mutants du riz

Le consortium international pour la génomique fonctionnelle du riz veut comprendre la fonction de chaque gène du génome d'*Oriza sativa*. Séquencé en 2002, ce génome compte environ 57 000 gènes. Le consortium vient d'annoncer la mise à disposition de plus de 200 000 lignées de mutants, ce qui représente des mutations sur presque la moitié des gènes cartographiés aujourd'hui pour le riz. Grâce à plusieurs expérimentations et aux prouesses de la bio-informatique, les chercheurs peuvent désormais connaître les positions précises des mutations dans la séquence génétique, et ce pour chaque mutant. Pour y parvenir, les équipes internationales ont généré plus de 2 millions de mutants du riz. (« Plant Physiology », mars) GM

Une première pour la génomique personnalisée

Des scientifiques américains ont utilisé le séquençage personnalisé du génome d'un individu qui présente un cancer pancréatique pour localiser la mutation dans le gène PALB2. La sœur de cette personne étant elle aussi atteinte, l'origine du cancer était supposée héréditaire. Les chercheurs ont scanné tous les gènes connus codant des protéines chez le patient, soit environ 20 000. Ils ont ainsi identifié plus de 15 000 variants, dont la grande majorité était normale, mais dont quelques-uns conduisaient à la production de protéines trop courtes. C'est ainsi que le variant PALB2 a été identifié. Les scientifiques l'ont ensuite cherché chez 96 personnes malades dont un membre au moins de la famille était également atteint. Trois d'entre elles présentaient des erreurs de codage qui raccourcissaient la protéine correspondante de la même manière. Ainsi, environ 3 % des personnes atteintes de cancer pancréatique héréditaire présentent des mutations dans le gène PALB2, ce qui en fait le deuxième gène le plus souvent muté chez ces patients, après BRCA2. (« Science Express », 5 mars) GM

EN BREF

Avant que s'installent certains comportements dus à la dépression ou au stress post-traumatique, il existe une phase de perte de neurones – directement liée au stress – dans la région de l'hippocampe. Telle est la conclusion d'une série de travaux réalisés sur le rat, à l'École de médecine de Yale. (« Biological Psychiatry », 1^{er} mars)

Des chercheurs du McMaster Stem Cell and Cancer Research Institute, à Hamilton, viennent de montrer que la voie de communication utilisée pour induire la fabrication de cellules sanguines joue un rôle déterminant. C'est elle qui permet aux cellules souches de s'organiser de façon à ce qu'elles puissent répondre ensuite aux signaux envoyés spécifiquement pour le développement des cellules sanguines. Et cette voie paraît jouer le même rôle, quelle que soit l'espèce. (« Cell », 6 mars)

Les cheveux seraient un bon indicateur de la réussite d'un traitement contre le VIH. Les taux de molécules antirétrovirales contenues dans les cheveux des patients placés sous traitement sont en effet proportionnels aux taux de virus circulants dans le sang de ces personnes. (« Aids », 20 février)

Des biologistes du MIT ont développé une méthode qui leur permet de produire des cellules souches dépourvues de tout élément viral, éléments jusqu'alors nécessaires à l'insertion de certains facteurs clés dans la « reprogrammation » de ces cellules. La méthode exposée repose sur l'utilisation de cellules de peau de personnes atteintes par une version idiopathique de la maladie de Parkinson. (« Cell », 6 mars)

LE LIEN DE LA SEMAINE

http://www.biofilm-fr.com/
Le Réseau National Biofilm est le lien entre la recherche scientifique et les besoins industriels. Plusieurs laboratoires académiques et privés offrent leurs services. À la fois pour les aspects positifs : biolixiviation (dépollution), hygiène, et pour les

aspects négatifs. Les biofilms en effet peuvent corroder le métal et créer des problèmes infectieux. Ils sont ainsi liés à des maladies nosocomiales. Le réseau a aussi pour but de conférer une plus grande lisibilité européenne des compétences françaises dans le domaine. HG

RENDEZ-VOUS

- **Du 9 au 11 mars,**
à Lyon, se tiendra Biosquare.
www.biosquare.com
- **Les 12 et 13 mars,**
est organisé le salon Bioentrepreneur à Paris.
www.centrale-sante.net
- **Du 16 au 18 mars,**
BioEurope Spring aura lieu à Milan. www.ebdgroup.com.
- **Du 24 au 26 mars,**
à Paris Sud (Ivry sur Seine), Intersol 2009, « Analyse et traitement des sols pollués et des eaux souterraines ». www.intersol.fr
- **Le 31 mars,**
à La Baule se tiendra Gen2Bio 2009. www.gen2bio.org
- **Les 29 et 30 avril,**
à Paris, Investment in Innovation (In3) Medtech Insight, convention d'affaires sur les dispositifs médicaux : www.windhover.com/in3europe09
- **Du 18 au 21 mai**
la convention internationale Bio se tiendra à Atlanta. www.bio.org
- **Du 3 au 5 juin,**
5^{ème} édition du SERI, Salon européen de la recherche & de l'innovation, à Paris, porte de Versailles. http://seri.info
- **Les 14 et 15 septembre,**
à Zurich 9^{ème} « Biotech in Europe investor forum » :
sachs@sachsforum.com
- **Du 23 au 25 septembre,**
Eurobio 2009 sera à Lille.
www.eurasante.com
- **Du 11 au 13 octobre,**
à Londres, Biopartnering Europe.
www.techvision.com/bpe2
- **Du 4 au 6 novembre,**
les journées internationales de biologie, organisées par Reedexpo, auront lieu au CNIT à la Défense. www.jib-sdbio.fr

➤ **Biotech.Info est à Biocitech.....**

É T U D E

La biotech. enfin bénéficiaire

Peter Winter, de la banque d'affaires Burrill & co , se réjouit : la biotech. a été globalement été bénéficiaire en 2008, du moins pour les sociétés cotées. L'étude montre en effet que la biotech. a réalisé un profit de 9,4 milliards de dollars. Cela semble un brillant signal pour le secteur, surtout si l'on considère les piètres performances d'autres domaines industriels. Mais attention : l'année 2009 pourrait être moins bonne. En fait seulement 67 sociétés de biotech. ont été bénéficiaires et pire, seules trois sociétés engrangent la plus grande part, soit Genentech, Amgen et Gilead, avec 8 milliards de dollars. Selon l'étude, en fait, les 298 autres sociétés ont affiché une perte cumulée de 6 milliards de dollars, sans compter les entreprises non cotées. Les 12 à 18 mois à venir vont être rudes pour un secteur toujours avide de fonds. Selon l'auteur, près de 200 biotech. sont en difficulté et il est possible que 30 % de ces sociétés disparaissent. « L'industrie aura un tout autre visage fin 2009 », prédit-il. Cependant, il reste quand même de l'espoir, car les trois plus grosses biotech. ont toutes survécu aux temps difficiles. Genentech a résisté en 1976, juste après la récession de 1973-1975 due à la première crise pétrolière. Amgen en 1980 a tenu (deuxième crise pétrolière) et Gilead est passé à travers la crise financière de 1987. « Quand Genentech a démarré, il n'y avait personne pour croire à la biotechnologie. Et qui sait, d'ici à 40 ans, les biotech. seront toutes bénéficiaires », espère Peter Winter. HG

BIOTECH.INFO

LA LETTRE DES BIOTECHNOLOGIES

Une publication de BiotechInfo Diffusion Sarl
Rédaction : 102 avenue Gaston Roussel 93230 Romainville
Tél. : + 33 9 66 13 11 05
+ 33 6 84 13 05 70

Rédactrice en chef : **Hélène Guyot Massari** - hguyot@biotechinfo.fr ou h.guyot@laposte.net
Secrétaire de rédaction : Nolwenn Le Jannic
Service abonnements et commercial : redaction@biotechinfo.fr

Prix de l'abonnement France 2009 : - 1 an (44 numéros) : 690€ TTC, - 6 mois (22 numéros) : 390 € TTC (TVA 2,10 %). Etranger : nous consulter
BiotechInfo Diffusion Sarl. Gérante : Hélène Guyot Massari
Dépôt légal 1^{er} trimestre 2008 - Editeur : BiotechInfo Diffusion Sarl (principale actionnaire : Hélène Guyot Massari). Siège social : Parc BIOCITECH 102 avenue Gaston Roussel 93230 Romainville. Sarl au capital de 20 000 euros. 484 115 191 RCS Paris.
Directrice de la publication : Hélène Guyot Massari. Imprimé par Stedi Media, 1, Bd Ney 75018 Paris. Commission Paritaire des Publications et Agences de Presse : 0611 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.



BIOTECH.INFO

LA LETTRE DES BIOTECHNOLOGIES

BULLETIN D'ABONNEMENT PROFESSIONNEL

20BT

à renvoyer à : **BiotechInfo** - 12, rue de la Montagne Ste Geneviève 75005 PARIS

Je souhaite recevoir **Biotech.info** Je m'abonne pour :

1 an : 44 numéros au prix de 690 € TTC *

6 mois : 22 numéros au prix de 390 € TTC*

Tarif spécial Recherche Publique - Universitaire

1 an : 44 numéros au prix de 435 € TTC*

Je joins le paiement correspondant par chèque à l'ordre de BiotechInfo diffusion

(Merci de m'envoyer une facture acquittée)

Je préfère régler à réception de facture.

*TVA 2,1%

Offre valable en France métropolitaine jusqu'au 31/12/2009.

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 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.