

EDITO

Tuberculose : des besoins criants

Selon Médecins sans frontières, il existe peu de nouveaux candidats contre la tuberculose. Et le besoin d'essais cliniques de grande envergure se fait sentir.

À l'heure où les journaux ne parlent que de grèves, certes gênantes, dans un pays encore nanti, il est des contrées où la survie aux catastrophes climatiques, inondations et autres est difficile, et d'autres où Sida, malaria et tuberculose sévissent sans que la plupart des malades ait accès aux soins. Sans oublier la maladie du sommeil, de Chagas aux Amériques. Additionnez quelques guerres, sécheresses et famines et le tableau sera complet dans les mêmes pays, en particulier africains. Disons que le plus grand privilège est de pouvoir s'offrir une grève dans un pays démocratique quels que soient les tenants et les aboutissants. Un luxe qui, tout comme la médecine dite personnalisée, ne concerne pas les plus démunis.

Selon Martina Casenghi de Médecins sans frontières (MSF), les nouveaux candidats médicaments contre la tuberculose, de plus en plus résistante, manquent cruellement. Ce manque est une véritable « cause d'alarme », selon les membres de MSF. Pour les « French doctors », « peu de pharmas sont engagées dans le développement de produits **Suite p.2**

ACTUALITÉS

Hybrigenics entre en bourse

Hybrigenics, qui offre un modèle mixte de discovery et de service, va entrer en bourse sur Euronext. Il s'agit notamment de financer la phase III (en 2009) de l'inécalcitol, un analogue de la vitamine D, utilisé avec le Taxotere dans le cancer de la prostate hormono-résistant. « Nous avons attendu que le produit soit en phase II pour faire notre IPO et nous comptons lever 26 millions d'euros », explique Remy Delansorne, Directeur général. Vingt millions d'euros financeront la phase III, tandis que 6 millions serviront à une deuxième phase II visant à retarder l'échappement hormonal dans le cancer de la prostate. Deux à trois millions seront utilisés dans le programme contre le cancer sur les protéases spécifiques de l'ubiquitine, dont la molécule la plus avancée est en test d'optimisation chez l'animal. Le reste sera employé au développement des activités commerciales et à la création d'un bureau sur la côte est des États-Unis. Parmi les spécialités d'Hybrigenics, la protéomique fonctionnelle représente un CA de 2,5 millions d'euros (51 % en France, 23 % en Europe, 21 % aux États-Unis et 5 % en Asie), et l'activité non pharma (cosmétique, environnement...) y domine. HG

Collectis, activité foisonnante

Collectis, spécialisée dans l'ingénierie du génome et cotée sur Alternext depuis février 2007, a annoncé un chiffre d'affaires de 161 000 euros au troisième trimestre 2007, provenant de redevances perçues dans le cadre de contrats industriels. Les subventions ont parallèlement augmenté de 351 000 euros. Les recettes s'élèvent à un peu plus de 2 millions d'euros sur les 9 premiers mois de l'année. Ce troisième trimestre a permis d'enregistrer un résultat important : une équipe de l'Institut Gustave Roussy est parvenue, en utilisant la technologie Collectis, à corriger in vitro une mutation génétique à l'origine d'une maladie. Collectis enregistre aussi la signature de trois nouveaux accords, l'un avec les Laboratoires Servier, un autre avec la société japonaise TransGenic ; enfin un contrat avec Bayer BioScience conforte la position de Collectis dans le domaine de l'agronomie. MV

Acomplia, le chaud et le froid

Sanofi-aventis annonce que la Commission Européenne a avalisé l'avis positif émis par l'Agence européenne des médicaments (EMA), relatif à l'Acomplia (rimonabant), en vue de faire figurer les résultats d'une étude sur le diabète de type 2 dans le RCP européen. Cette mise à jour repose sur les résultats de Serenade, première étude clinique portant sur Acomplia dans le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. Par ailleurs un cabinet d'avocats américain a annoncé le lancement d'une « class action » contre Sanofi-Aventis alléguant « des informations trompeuses communiquées aux investisseurs » sur les perspectives de l'Acomplia dans une indication anti-obésité. L'Acomplia, considéré comme un possible « blockbuster » du groupe pharmaceutique français, a vu sa demande d'autorisation sur le marché américain rejetée par un comité d'experts en juin dernier. MV

SOMMAIRE

PORTAIT D'ENTREPRISE Page 3
Bioalliance, quatre produits commercialisés en 2012!

R&D Pages 4-5
Pour réussir le pré-clinique, anticipez le clinique

TECHNOLOGIE Page 6
Eau et protéines, des interactions à découvrir

EN BREF
Hybrigenics entre en bourse Page 1
Accord Sanofi/Acambis sur un vaccin contre le virus du Nil Page 2
Un primate chez les clones Page 7

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

Le projet européen ENFFI, relayé en France par l'Ania (Association nationale des industries agroalimentaires) vise à aider les entreprises à mieux interagir avec les investisseurs potentiels en améliorant la présentation de leurs projets : <http://tools.brabioventures.com/enffi>.

Le Français Aureus Pharma annonce le renouvellement et l'extension de l'accord qui le lie à Bristol-Myers Squibb (BMS) pour la fourniture de solutions de gestion des connaissances accélérant la découverte de nouvelles molécules à visée thérapeutique. BMS a aussi renouvelé la licence pour l'utilisation de la base de données AurSCOPE GPCR et pris une licence pour l'utilisation des bases Kinase et Ion Channel Knowledge.

VaxGen et Raven, tous deux basés à San Francisco, ont annoncé leur fusion. Les actionnaires de Raven recevront des actions VaxGen pour un montant total de 35,5 millions de dollars, leur donnant le contrôle de 49% du capital de VaxGen. Raven, qui prendra en charge tous les développements du groupe après la fusion, se focalise sur les candidats vaccins anticancéreux.

Roche annonce avoir lancé la procédure de « due diligence » visant à une éventuelle acquisition de l'Américain Ventana Medical Systems Inc. En juin dernier Roche a fait une offre informelle sur Ventana de 75\$ par action (une prime de 44% sur le dernier cours de bourse). Ventana avait repoussé les avances de Roche. Fin octobre le Suisse avait réitéré pour la quatrième fois sa proposition. Ventana vient d'autoriser Roche à consulter ses données financières, sans toutefois modifier sa position.

ACTUALITÉS

Accord Sanofi/Acambis sur un vaccin contre le virus du Nil

Sanofi Pasteur et Acambis ont signé un accord exclusif de collaboration au niveau mondial pour la mise au point et la commercialisation d'un vaccin contre le virus du Nil occidental. Aucun vaccin humain de ce type n'existe à ce jour, alors que la maladie est endémique aux États-Unis. Au 6 novembre dernier, 3 265 cas de maladie du Nil occidental et 92 décès avaient été enregistrés par les autorités américaines. D'après les termes de l'accord, Acambis va poursuivre les activités de développement y compris le dépôt de demande d'enregistrement pour les États-Unis. Acambis recevra un premier versement de 10 millions de dollars, et sera éligible à des paiements liés à des objectifs avant et après commercialisation pouvant atteindre 70 millions de dollars. Le candidat vaccin contre le virus du Nil occidental est actuellement en cours d'essais cliniques de phase II. MV

Cerep, légère croissance

Le chiffre d'affaires consolidé de Cerep a atteint 12,56 millions d'euros au troisième trimestre 2007 en légère augmentation par rapport à 2006. À taux de change constant, le CA du troisième trimestre aurait été de 13,19 millions d'euros en augmentation de 6,2% par rapport à 2006. Les activités de services précliniques ont généré un CA de 7,19 millions d'euros, et celles de services cliniques un CA de 5,37 millions d'euros sur trois mois. Sur les 9 premiers mois 2007, le CA total s'élève à 37,36 millions d'euros contre 35,56 millions d'euros en 2006, en croissance de 5,1%. À taux de change constant, la croissance sur la période aurait été de 10,5%. Cerep est donc fortement affecté par la faiblesse du dollar. Sur 9 mois, les activités de services précliniques génèrent 22,17 millions d'euros de recettes. Les activités de profilage sont en croissance de 16,3%. Les activités de services cliniques affichent un CA de 15,20 millions d'euros en hausse de 11% par rapport à 2006. MV

EDITO (suite de la page 1)

TUBERCULOSE : DES BESOINS CRIANTS

qui pourraient apporter une solution aux résistances nouvelles du bacille. Les laboratoires s'embarquent dans le développement de produits, seulement lorsque les cibles sont validées avec la plus grande rigueur, tout comme les leads qui les inhibent.»

Dans ce contexte, la recherche revient donc beaucoup à la recherche académique, du moins pour la découverte « early stage ». C'est pourquoi MSF appelle à de nouvelles approches telles les « entités de drug discovery en accès libre », dans lesquelles les académiques et les industriels partagent leurs résultats le plus rapidement possible. « L'idée est de poser des brevets selon un schéma où l'on privilégie les produits qui réduisent l'impact global de la maladie ».

DES ESSAIS CLINIQUES DE MASSE

Pour Unni Karunakara (MSF), « il faut étendre massivement la capacité des essais cliniques pour accélérer le développement et l'évaluation de nouveaux produits contre la tuberculose. Il s'agit

de trouver des traitements plus courts, moins toxiques et efficaces contre la tuberculose multirésistante (multidrug-resistant TB) et largement résistante (extensively drug resistant) ».

Malheureusement, en 2005, ce sont seulement 20 à 30 millions de dollars qui ont été dépensés pour les essais cliniques. Alors que selon MSF, « il faudrait au moins 300 à 500 millions de dollars par an ». Et il n'y a pas que les essais en tant que tels, l'infrastructure doit suivre pour qu'ils puissent se faire dans de bonnes conditions.

« Les souches résistantes représentent 10% des 8 millions de cas nouveaux, déplore Carole Mitnick (Harvard Medical School, Boston, États-Unis). Et elles se situent dans les régions où la prévalence du VIH est élevée. Il existe des traitements de 18 à 24 mois mais ils ne touchent que peu de patients, les effets secondaires sont courants, et les résultats incertains. » Relativisons donc au milieu de l'embarras de nos routes. ■ HÉLÈNE GUYOT

BioAlliance, quatre produits commercialisés en 2012 !

Créée voici 10 ans, la société spécialiste de la résistance aux médicaments est entrée en bourse fin 2005 et a déjà un produit sur le marché. Un parcours plutôt exemplaire dans le monde de la biotechnologie.

La résistance aux médicaments, notamment les antibiotiques, telle est la cible de BioAlliance, créée en 1997 par Dominique Costantini et Gilles Avenard, deux médecins dotés d'une longue expérience dans l'industrie. Un parcours sans faute puisque la société a maintenant des produits homologués et même commercialisés depuis septembre dernier sur le marché français. « Toutes nos bornes (milestones) ont été atteintes », se réjouit Gilles Avenard.

Il ne s'agit pas seulement de développer des thérapies destinées à maîtriser la résistance, mais aussi d'améliorer le confort et l'observance avec des administrations de médicaments plus aisées. En particulier, les produits développés par l'entreprise conviennent aux patients immunodéprimés, atteints par exemple du Sida. Dans ce domaine, BioAlliance réalise des produits innovants à partir de principes actifs déjà connus, et dont la tolérance et l'efficacité sont donc bien établies.

FACILITER LA PRISE DE MÉDICAMENTS

La technologie Lauriad permet ainsi l'adhésion de comprimés sur la muqueuse et améliore la délivrance grâce à une libération à la fois précoce et prolongée des agents sur le site même de la maladie. Le miconazole Lauriad commercialisé depuis septembre dernier (nom de marque Loramyc) traite la candidose oropharyngée.

La société a créé en mars 2007 une co-entreprise, Spebio, à 50/50, avec le Néerlandais SpePharm, pour distribuer le produit en Suisse, en Norvège et en Europe, France exceptée, BioAlliance ayant déjà établi une force de vente dans notre pays. L'équipe de vente de Spebio comprend 50 personnes.

Les coûts et le chiffre d'affaires sont partagés avec SpePharm. Et BioAlliance conserve une option pour racheter les parts de SpePharm dans la joint venture d'ici à cinq ans. La commercialisation du Loramyc est prévue pour 2009 aux

États-Unis. BioAlliance a choisi comme partenaire exclusif Par Pharmaceuticals (New Jersey), doté de 100 représentants exclusifs.

Les synergies entre les deux sociétés sont nombreuses puisque Par Pharmaceuticals possède un traitement de stimulation de l'appétit pour la cachexie des patients immunodéprimés. « L'Américain cible en outre tout spécialement les médecins spécialistes en oncologie et en infectiologie », explique Gilles Avenard. Quant à l'acido-vir Lauriad, il cible l'herpès labial et est en phase III des essais cliniques.

L'ONCOLOGIE AUSSI

Dans le domaine de l'oncologie, la technologie Transdrug de BioAlliance, issue des nanotechnologies, est spécialement conçue pour le ciblage intracellulaire, améliorant l'efficacité et la tolérance des médicaments. La doxorubicine Transdrug fait actuellement l'objet d'un essai clinique de Phase III pour le traitement du cancer primitif du foie. Oncologie toujours : les premiers résultats in vitro et in vivo du plasmide Amep, un produit anti-angiogénique et anti-prolifératif, ont été présentés au 15^e congrès de l'ESGCT (European Society of Gene and Cell Therapy), à Rotterdam (Hollande) fin octobre.

« Ces résultats sont très prometteurs pour le traitement du mélanome invasif qui est aujourd'hui l'un des cancers les plus agressifs et difficile à soigner, déclare Dominique Costantini, Président du Directoire de BioAlliance Pharma. Sur la base de ces résultats, le produit va entrer dans une phase active d'études réglementaires pour préparer l'entrée en clinique au cours de l'année 2008. »

« Nous avons d'autres produits en développement, explique Gilles Avenard, comme le Zyxin, dans le cancer, qui est en phase de recherche et développement ». Et d'ajouter : « Nous comptons encore accélérer notre croissance et avoir 4 produits commercialisés en Europe en 2012 ». ■ HÉLÈNE GUYOT

EN BREF

Levées de fonds :

- Le Californien ChemoCentrix devrait lever 57,5 millions de dollars de fonds propres lors de sa prochaine entrée en bourse.
- L'Américain Affymetrix a lancé une émission d'obligations convertibles, venant à échéance en 2038, pour un montant total de 250 millions de dollars.

Quintiles, firme spécialisée dans la fourniture d'outils de gestion des données issues des essais cliniques et leur traitement statistique, a ouvert un bureau à Strasbourg, sur le technoparc d'Illkirch. Quintiles est déjà présent dans 40 pays avec 19 000 employés. 200 personnes seront basées à Illkirch.

La firme Transgene, déjà basée à Strasbourg, rejoint elle aussi le technoparc d'Illkirch. Transgene est spécialisée dans le développement de candidats vaccins et d'immunothérapies en oncologie ou pour le traitement de maladies infectieuses.

La firme clermontoise METabolic EXplorer, spécialisée dans la chimie verte a enregistré au 3^e trimestre un CA de 900 000 euros. Sur les 9 premiers mois de l'année, le chiffre d'affaires s'élève à 1,79 million d'euros. La firme a lancé ces derniers mois une expérience pilote pour vérifier la possibilité de développer à l'échelle industrielle de ses technologies de production du butanol, du MPG et du propanediol (PDO). Un accord a été signé avec l'IFP portant sur un bioprocess de production du PDO.

Celgene (USA) achète les laboratoires américains Pharmion (oncologie) pour 2,9 milliards de dollars, soit un prix de 72 dollars par action, dont 25 dollars en cash.

Pour réussir le pré-clinique, anticipez le clinique

L'association Interbiotech a tenu sa dernière réunion le 23 octobre dernier au siège de l'Agence régionale du développement, sur l'organisation des essais pré-cliniques.

« Le pharmacien responsable est totalement impliqué dans les essais cliniques et précliniques, indique Pierre Poitou, qui exerce cette fonction chez Takeda France, après être passé par Servier et Pierre Fabre. Et il faut savoir que justement, le pharmacien responsable est personnellement responsable ». Notamment, il doit suivre les effets toxiques des produits, leur stabilité, sans oublier la mise en forme du médicament. Peu de pays ont une fonction comparable dans les établissements pharmaceutiques. Sa tâche est donc multiforme et il est l'interlocuteur des directeurs scientifiques, des business développeurs, des partenaires industriels et, à ce titre, il est totalement non seulement dans les essais pré-cliniques et cliniques, mais aussi dans la mise sur le marché et ses aspects réglementaires, ainsi que les phases IV (concernant les études réalisées une fois que le produit est commercialisé).

PENSER À LA FORME PHARMACEUTIQUE DÈS LE DÉPART

Dominique Tremblay, un ancien de chez Roussel, et maintenant expert auprès de l'Agence régionale du développement, explique les deux stratégies possibles pour préparer les étapes pré-cliniques : « Ou bien on réalise un plan complet d'entrée des essais cliniques, ou bien on passe par la phase I. Mais dans tous les cas, on doit préparer le pré-clinique en fonction du plan clinique qui va suivre, c'est essentiel ». Il faut selon lui éviter plusieurs écueils et prendre ses précautions : « Le produit testé en pré-clinique doit être comparable à celui prévu pour la clinique et ceci vaut en particulier pour les molécules réalisées par des modes de production biologiques, les conditions pouvant influencer sur le produit obtenu ». C'est un obstacle qui existe moins pour la synthèse chimique traditionnelle, les classiques « petites molécules ».

Le produit doit pour ces phases différentes être en tout état de cause comparable aussi sur les plans pharmacologiques et toxicologiques à celui qui sera testé dans les phases cliniques. Le critère de produit comparable, y compris dans

OPTIMISER LA RELATION ENTRE LE « SPONSOR » ET LE CRO.

Bien souvent, les biotech. et les laboratoires pharmaceutiques (les « sponsors » d'un produit) confient leurs essais pré-cliniques ou cliniques à des CROs (clinical research organization).

« Pour optimiser la marche des essais, il est nécessaire de nommer un coordinateur au sein du CRO, indique Jean-Jacques Legrand, du CIT, l'un des CROs éminents dans le pays. En effet, le client pourrait dans le cas contraire avoir affaire à une multitude de spécialistes au sein du CRO, ce qui nuirait fortement à la cohérence de l'essai. » Chaque partenaire a ses points forts : le sponsor connaît son produit, sa chimie, sa pharmacologie, alors que le CRO est un spécialiste de la toxicologie, des véhicules et méthodes, des lignes directrices et des espèces animales adaptées aux essais.

La communication entre les deux acteurs est donc primordiale si l'on veut une bonne planification et une homogénéité dans le rapport. L'autre solution est de faire appel à un consultant extérieur qui veillera à la bonne marche du projet.

sa forme galénique, et donc sa biodisponibilité, et dans les doses utilisées est primordial. Le choix de la première dose testée est déterminant ainsi que les suivantes.

En particulier, le choix de la forme pharmaceutique doit se faire le plus en amont possible et il ne s'agit pas de changer en route tout le processus de développement. Des essais de pharmacologie in vitro et in vivo seront réalisés ainsi que des études de pharmacocinétique. La toxicité est étudiée à la fois sur le mode de l'administration unique et sur celui de l'administration répétée, chez le rat, et chez un deuxième animal. Le choix de ce deuxième animal doit être pertinent par rapport aux cibles visées et à la réponse envisagée, qui doit se rapprocher de celle attendue chez l'homme. Le mécanisme d'action doit être identique pour l'homme et ce deuxième animal.

LE DOSSIER EN PRATIQUE

L'ensemble se complète par des essais de toxicocinétique, de génotoxicité et de toxicité de la reproduction (voir toutes ces étapes rassemblées dans l'encadré). Bien entendu, continue Dominique Tremblay, « il convient de demander l'autorisation d'opérer les essais auprès de l'Affsaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et du Comité de protection des personnes ». Et d'in-

Pour des produits issus des biotechnologies, la reproductibilité des conditions de production est un enjeu majeur.

sister : « Pour les produits issus des biotechnologies, la reproductibilité des conditions de production est un enjeu majeur ».

Jean-Jacques Legrand, responsable de la toxicologie au CIT (Centre international de toxicologie à Evreux, dans l'Eure), organisme prestataire pour les essais (CRO), répète : « Pour réussir les essais pré-cliniques, il faut avoir en perspective les essais cliniques qui vont suivre. Et il faut suivre dans ce domaine les lignes directrices de l'ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), de l'EMA (Agence européenne du médicament) et de la FDA (Food and Drug Administration), ou encore celles de l'OMS dans le domaine des vaccins ».

Jean-Jacques Legrand conseille aussi d'anticiper les changements de lignes directrices, qui selon lui sont en général assez prévisibles pour les professionnels qui font une veille suffisante sur la question. Chaque type de produit a ses particularités et les lignes qui lui sont associées diffèrent. Les petites molécules sont régies par la ligne M3 de l'ICH (voir sur ich.org). Pour les protéines, c'est l'immunogénécité qu'il faudra prévoir en amont et ce n'est pas toujours facile à faire chez l'animal. Pour les anticorps on regardera la cross réactivité tissulaire (TCR) et pour les petites molécules, c'est le métabolisme et l'activité pharmacologique qui seront notamment en jeu. Quant aux vaccins, les études de biodistribution seront nécessaires, ainsi que la PCR pour les vaccins à ADN et la thérapie génique.

« En résumé, conclut Jean-Jacques Legrand, pour bien réussir, il faut savoir évaluer le risque, faire les études nécessaires et suffisantes recevables par les autorités partenaires. Et l'ensemble doit se faire dans un temps record avec un budget maîtrisé ». ■ HÉLÈNE GUYOT

LES ÉTAPES :

- choix de la forme pharmaceutique
- pharmacologie in vivo et in vitro
- pharmacocinétique
- toxicologie en administration unique
- toxicologie en administration répétée sur le rat et un deuxième animal pour les deux sexes
- toxicocinétique (pas toujours)
- génotoxicité
- toxicité de la reproduction
- autorisation des essais par l'Affsaps et le comité de protection des personnes

BOURSE

↑ COLEY

À l'annonce de l'acquisition de l'Américain Coley par Pfizer, la biotech. a pris 160 % à 7,81 dollars le 16 novembre. Le montant de l'achat est de 230 millions de dollars, soit une prime de 167 % sur la clôture du 15 novembre. La biotech. a entre autres un adjuvant pour vaccin, VaxImmue, un agoniste du récepteur toll-like 9 (TLR9), licencié notamment à GSK, Merck et Novartis. Le programme le plus avancé est en phase III avec Novartis pour le traitement du cancer non à petites cellules. En 2005, Pfizer avait eu les droits exclusifs du PF-3512676 (CpG 7909), également un agoniste du TLR9, en phase II avec le Tarceva en seconde ligne dans la même indication et en phase I/II pour le mélanome métastatique. HG

↑ NEKTAR

Pfizer va concéder à l'Américain Nektar 135 millions de dollars en un seul paiement pour satisfaire ses obligations, non dévoilées d'ailleurs, envers la biotech. au sujet d'Exubera, l'insuline inhalée, que la big pharma a abandonnée. Le produit est en phase I des essais cliniques. Pfizer l'avait annoncé voici un mois après qu'Exubera « n'a pas montré une bonne acceptabilité auprès des patients et des médecins ». Pfizer a redonné les droits d'Exubera à Nektar, qui avait développé l'aspect dispensation des inhalateurs et de la mise en poudre de l'insuline. Les deux entreprises ont cependant dit qu'elles continuaient le développement d'une hormone de croissance péguilée, en phase II pour traiter la petite taille et les problèmes de croissance. Nektar a gagné mardi 13 novembre de 0,32 dollar à 6,12 dollars. HG

ILS BOUGENT

DBV TECHNOLOGIES

Stéphane Tirloix, actuellement vice président chargé du développement corporate chez IPSEN est nommé membre du directoire de DBV Technologies.

MERIEUX ALLIANCE

Christian Bréchet, ex- directeur général de l'Inserm a rejoint Mérieux Alliance.

BIOSPACE LAB

Bruno Brisson devient directeur général de Biospace Lab, société spécialisée dans le développement de solutions d'imagerie pour la recherche pré-clinique.

La nouvelle revue «Biotech 360°», éditée par le même groupe de presse américain que «The Scientist», vient de mettre en ligne un tableau synthétique regroupant toutes les recherches cliniques en cours utilisant des cellules souches : www.biotech360.com/pdfs/articles/100003.pdf

L'entreprise américaine CryoCell connue pour son activité de stockage de cellules souches de sang de cordons à des fins de greffes autologues, propose désormais aux femmes de stocker le sang de leurs menstruations qui, selon la firme, contiendrait lui aussi des cellules souches.

Des patients atteints de Parkinson ont reçu une perfusion de vecteur adéno-viral portant le gène de l'acide glutamique décarboxylase dans un seul de leurs noyaux subthalamiques. La perturbation métabolique qui s'en suit conduit à une amélioration durable de l'état clinique des malades. («PNAS» online 19-23 novembre)

Véronique Delmas et ses collaborateurs du laboratoire «Génétique du développement des mélanocytes» (CNRS/Institut Curie) ont identifié l'un des mécanismes responsables de l'immortalisation des mélanocytes, étape indispensable à la transformation d'un grain de beauté en mélanome. («Genes & Development», 15 novembre)

Une équipe du laboratoire «Immunologie et embryologie moléculaires» (CNRS/université d'Orléans) a mis en évidence le rôle déterminant du récepteur de l'interleukine IL-1 et de la molécule de signalisation MyD88 dans la fibrose pulmonaire idiopathique, maladie mortelle et pour l'instant incurable («Journal of Clinical Investigation», décembre)

Eau et protéines, des interactions à découvrir

Le changement de la dynamique de l'eau n'a pas d'effet sur celle d'une protéine membranaire. Tels sont les résultats d'une étude publiée dans PNAS le 29 octobre.

On pensait jusqu'ici que la dynamique des protéines était dictée par la fine couche d'eau qui les entoure, l'eau d'hydratation. Des chercheurs du laboratoire de biophysique moléculaire (LBM) de l'Institut de biologie structurale (IBS, mixte CEA/CNRS/Université Joseph Fourier) en collaboration avec l'Institut Laue-Langevin (ILL, Grenoble), l'université de Californie et l'Institut Max Planck (Allemagne) viennent pourtant de montrer que le changement de la dynamique de l'eau n'a pas d'effet sur celle d'une protéine membranaire. Ce résultat est contraire à celui qu'on observe chez les protéines solubles.

La découverte ouvre de nouvelles perspectives sur la régulation du fonctionnement des protéines membranaires qui sont aujourd'hui la cible de 50 % des médicaments. Les conséquences de ces travaux devraient donc être importantes dans le domaine de la recherche et le développement pharmaceutique.

L'EAU COMME MAÎTRE

« La fine couche d'eau qui entoure une protéine, l'eau d'hydratation, a longtemps été considérée comme une sorte de « maître » de la protéine, expliquent les chercheurs. Elle lui impose ses mouvements, c'est-à-dire sa dynamique. Quand l'eau d'hydratation se fige, la protéine se fige ; si elle vibre, la protéine vibre aussi. C'est ainsi que l'environnement cellulaire peut réguler la dynamique d'une protéine et donc sa fonction. »

Jusqu'à présent, on considérait que cette prépondérance de l'eau dans la dynamique valait pour toutes les protéines. Les équipes mentionnées plus haut ont étudié séparément les mouvements d'une membrane cellulaire naturelle, dans laquelle des protéines membranaires sont insérées dans une bicouche lipidique, et ceux de l'hydratation à sa surface. Des mesures de diffusion de neutrons ont été effectuées dans ce but, en opérant des variations de température qui modifient la dynamique. Ces mesures ont été complétées par des simulations de dynamique moléculaire.

On a ainsi démontré que le changement de la dynamique de l'eau n'a pas d'effet sur celle de ce type de protéine.

Les chercheurs pensent que, même si l'eau reste indispensable à la fonction biologique, la dynamique de la protéine membranaire est contrôlée par l'environnement lipidique. L'activité biologique de la protéine membranaire pourrait être gouvernée par son déplacement d'un environnement lipidique vers un autre. Par exemple d'une zone contenant des lipides rigides vers une région contenant des lipides plus mobiles. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives sur la régulation du fonctionnement de ces protéines membranaires via leur dynamique. ■ HÉLENE GUYOT

COMMENT L'EAU LUBRIFIE LES PROTÉINES

Une équipe de chercheurs de l'université de Columbus (Ohio) vient de franchir une étape dans la compréhension du mouvement des protéines quand elles accomplissent des fonctions essentielles au maintien de la vie. Ils ont ainsi observé directement comment l'eau « lubrifie » les mouvements des molécules protéiques pour permettre ces différentes fonctions. Dans un article publié dans l'édition online de PNAS du 14 novembre 2007, l'équipe indique comment elle a abouti à ces conclusions en utilisant de la lumière pulsée ultra-rapide. L'étude montre que les molécules d'eau ralentissent quand elles atteignent la protéine ; elles y forment une très fine couche, d'une à trois molécules d'épaisseur. Cette couche maintient la structure de la protéine et sa souplesse, et lubrifie ainsi ses mouvements. Dongping Zhong, professeur de physique à l'université conclut : « ces travaux lèvent une partie du voile sur les interactions eau-protéines, qui sont un champ jusqu'ici peu connu. Les résultats finals devraient peser sur de nombreuses applications biologiques ». À coup sûr dans le domaine de la santé.

Un primate chez les clones

Après la brebis, la souris, la vache, le cochon, le lapin, le chat, le chien et le cheval, c'est au tour du macaque rhésus de rejoindre le club très fermé des mammifères clonés. Une prouesse réalisée par l'équipe américaine de Shoukhrat Mitalipov, du Centre national de recherche sur les primates (Oregon). En juin dernier, l'hebdomadaire « New Scientist » avait révélé la création de ces premiers clones de primates, puis il y a dix jours c'est le quotidien britannique « The Independent » qui en a fait sa manchette. Suite à ces spéculations médiatiques, la revue « Nature » a donc décidé de publier en avance sur son site le 14 novembre dernier les détails de ces travaux. 213 ovules provenant de 14 guenons ont été utilisés pour créer 35 embryons et deux lignées de cellules souches embryonnaires. Cellules qui par la suite se sont diversifiées in vitro en neurones ou cellules musculaires. Cette étude apporte « la preuve du principe de clonage thérapeutique chez les primates » selon les chercheurs. EG

Chikungunya mutant

Entre 2005 et 2006, un tiers de la population de l'île de La Réunion a été infecté par le virus chikungunya, soit un total d'au moins 266 000 cas. Pour les équipes de l'Institut Pasteur, une mutation du virus pourrait expliquer cette explosion épidémique. Cette mutation est localisée au niveau d'une protéine virale connue pour être impliquée dans l'attachement du virus à l'épithélium digestif du moustique tigre, la voie d'entrée du virus dans ce vecteur. Les chercheurs de Pasteur apportent par ailleurs des données importantes suggérant la possibilité d'une transmission verticale du virus de la femelle infectée à sa descendance. Ces mêmes chercheurs se sont intéressés à la capacité des moustiques présents dans le sud de la France à transmettre le virus : « Nous avons montré que les populations d'*Aedes albopictus* présentes dans le sud de la France peuvent servir de vecteur au chikungunya. Cependant, d'autres paramètres comme la densité des moustiques sont des éléments essentiels au déclenchement d'une épidémie », explique Anna-Bella Failloux. (« PLoS ONE », 14 novembre) EG

Insectes : des robots aux commandes

Chez les cafards américains, instinct grégaire et goût pour l'obscurité conduisent les petites bêtes à toujours se regrouper dans un abri. Cependant, il n'est pas aisé de prévoir quel sera l'abri choisi par les insectes. Pour décrypter cela, une équipe de scientifiques suisses, français et belges a mis au point des mini-robots qu'elle a aspergés de phéromones de cafards pour qu'ils se fassent accepter par leurs pairs. Ces ersatz ont par la suite réussi à influencer le comportement collectif des insectes. Cette étude révèle ainsi ce qui pourrait bien être le premier exemple de prise de contrôle d'une communauté d'êtres vivants par des machines. Résultats : *Periplaneta americana* est un insecte pré-social. Au lieu de suivre un leader qui décide pour les autres, il se contente en réalité de chercher l'endroit où le nombre de ses congénères est maximal même si l'ombre est moindre qu'ailleurs. (« Science », 16 novembre. Voir aussi BiotechInfo n°321, 19 juillet 2006) EG

Le secret de l'expression monoallélique aléatoire

Alors que nous héritons de la moitié de nos gènes par notre père et de l'autre moitié par notre mère, les biologistes ont découvert que dans certains cas, l'un des deux allèles est inactivé lors d'un processus appelé expression monoallélique aléatoire. Le phénomène d'empreinte génétique est en grande partie responsable de ce mécanisme. Et c'est grâce à lui que deux jumeaux homozygotes ne sont pas totalement identiques. Jusqu'à présent, on connaissait trois classes de gènes concernés par ce phénomène : ceux qui encodent les immunoglobulines, les récepteurs des cellules T et les récepteurs aux odeurs. Alexander Gimelbrant et ses collègues de l'Harvard Medical School (Boston, Massachusetts) viennent de découvrir qu'il s'agirait en fait de 300 des quelque 4 000 gènes humains qui seraient concernés par cette modulation d'expression monoallélique ! (« Science », 16 novembre) EG

Cancer et polyarthrite rhumatoïde ont un autre point commun que le processus inflammatoire : il s'agit du phénomène d'angiogénèse. Des chercheurs britanniques s'interrogent donc sur la pertinence des thérapies anti-VEGF contre l'arthrite, et notamment sur leur rôle contre la vasculogénèse. (« *Angiogenesis* », décembre)

Des chercheurs de l'université de Kyoto ont réussi à reprogrammer des cellules de la peau pour qu'elles expriment les caractéristiques génétiques, structurelles et de développement des cellules souches embryonnaires, et soient capables de se redifférencier en neurones et en cellules cardiaques. (« *Cell* » online 20 novembre)

Hailing Jin et son équipe de l'université de Californie ont découvert une nouvelle classe d'ARN interférent. Mis à jour chez *Arabidopsis*, ils mesurent 30 à 40 nucléotides de long et ont été appelés « long short interfering RNAs » (lsiRNA). Ils apparaissent lors d'une infection bactérienne. (« *Genes & Development* », 1^{er} décembre)

Chez des souris dépourvues du gène RGS13, les réactions allergiques sont quasi inexistantes. Ce gène régulerait la dégranulation des mastocytes et la libération d'histamines, molécules clés de la réaction allergique. (« *Nature Immunology* » online, 16 novembre)

Lors d'une étude randomisée menée en double-aveugle chez 63 patients aux USA, des cellules souches médullaires autologues injectées par voie intracoronaire ou directement dans le muscle cardiaque n'ont pas amélioré la fonction cardiaque des malades. (American Heart Association, 4 novembre)

LE LIEN DE LA SEMAINE

www.bio-entrepreneur.net

Le 6^e congrès bio-entrepreneur organisé par Centrale Santé se tiendra pendant le Medec les 19 et 20 mars 2008 à Paris. Thème de l'année : ingénierie de la santé et biotech., ou l'ouverture et l'industrialisation des biotechnologies.

Objectif, sortir la biotech. « du seul circuit recherche/discovery/capitaux risqués en s'ouvrant à tous les acteurs, des ingénieurs aux médecins, au stade le plus précoce possible ». Le congrès est ouvert gratuitement à tous les entrepreneurs actuels ou futurs. HG

RENDEZ-VOUS

- **Le 24 novembre,**
inauguration de Neurospin à Saclay (91).
- **Le 27 novembre,**
la cosmétologie et les biotechnologies, table ronde et débat.
Inscriptions : mahnouch.georget@supbiotech.fr ou arist@ccip.f
- **Les 3 et 4 décembre,**
Midibiotech organise, en partenariat avec le pôle de compétitivité Cancer Bio santé, les rencontres euro-régionales de la biotechnologie et de la santé.
Les inscriptions sont ouvertes sur www.midibiotech.org/inscription.
Contact : 01 41 31 62 62
- **Le 4 décembre,**
« Science meets Business » day organisé par Biovalley trinational à Fribourg, Allemagne. Le congrès commence par un discours sur 30 ans de biotechnologies.
Renseignements : www.biovalley.com
- **Le 7 décembre,**
Rencontres normandes en Chimie-

- Biologie-Santé, à Rouen, organisée par la technopole Chimie-Biologie-Santé : « Galénique et Imagerie : du diagnostic à l'innovation thérapeutique ».
www.rencontres-chimiebiologiesante.com
- **Du 12 au 14 mars,**
à Bâle (Suisse), BioSquare offrira un programme complet intégrant des panels menés par des dirigeants d'entreprises et des experts du monde des biotech., des ateliers et des présentations de sociétés.
Contact : www.biosquare.com
- **Les 19 et 20 mars,**
à Paris Porte Maillot, se déroulera le salon Profession Bio-entrepreneur 2008.
Contact: info@centrale-santé.net
- **Du 17 au 20 juin,**
à San Diego, (Etats-Unis) se déroulera le congrès Bio.
Renseignements : www.bio.org

➤ **BiotechInfo est à Biocitech.....**

É T U D E

L'Allemagne, championne de la R&D

Avec un budget annuel de 60 milliards d'euros, l'Allemagne investit plus de 2,5 % de son PIB dans la R&D publique et privée. D'ici à 2009, le gouvernement fédéral injectera près de 15 milliards d'euros supplémentaires dans des programmes de haute technologie destinés à renforcer l'innovation. L'an passé, sur un total de 11,7 milliards d'euros consacrés à la recherche publique par les trois principaux ministères concernés, 4,7 milliards (40 %) ont été dédiés à des projets sélectionnés dans le cadre de thématiques jugées stratégiques pour l'avenir du pays. Le premier organisme de recherche public est la Helmholtz Gemeinschaft (HGF). Par sa taille (26 500 personnes) et son budget (2,3 milliards d'euros), cette fédération d'instituts de recherche s'apparente au CNRS (hors sciences humaines et sociales). Elle fédère la recherche dans des disciplines aussi variées que la physique des particules, la génomique, la recherche sur le cancer ou l'énergie. Cette entité de création récente (1995) place au rang de ses priorités « la création de la valeur pour la société et l'industrie ». La HFG affiche le meilleur taux de contrats externes décroché par un organisme de recherche public : 8 %. Quatre fois mieux que la Max Planck Gesellschaft, plus connue malgré sa plus petite taille. Le pays possède en outre deux structures mixtes dédiées aux transferts et à la recherche appliquée : l'association Leibniz et la société Fraunhofer. Cette dernière (créée en 1949) a d'ailleurs servi de modèle aux instituts Carnot lancés en France en 2005. La Deutsche Forschungsgemeinschaft distribue, elle, des fonds de l'État et des Länder aux chercheurs. MV

BIOTECH.INFO
LA LETTRE DES BIOTECHNOLOGIES

Une publication de BiotechInfo Diffusion Sarl
Rédaction : 102 route de Noisy 93230 Romainville
Tél. : + 33 1 48 96 03 86
+ 33 6 84 13 05 70
Rédactrice en chef : Hélène Guyot - 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 2007 : - 1 an (44 numéros) : 620€ TTC, - 6 mois (22 numéros) : 350 € TTC (TVA 2,10 %). Etranger : nous consulter
BiotechInfo Diffusion Sarl. Gérante : Hélène Guyot - hguyot@biotechinfo.fr
Dépôt légal 3^e trimestre 2007 - Editeur : BiotechInfo Diffusion Sarl (principale actionnaire : Hélène Guyot). Siège social : Parc BIOCITECH 102 route de Noisy 93230 Romainville. Sarl au capital de 20 000 euros. 484 115 191 RCS Paris.
Directrice de la publication : Hélène Guyot. Imprimé par Jenfi, 2, rue Descartes 95330 Domont. Commission Paritaire des Publications et Agences de Presse : 0611 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.



BIOTECH.INFO
LA LETTRE DES BIOTECHNOLOGIES

BULLETIN D'ABONNEMENT PROFESSIONNEL

20BT

à renvoyer à : **BiotechInfo** - 12 rue de la Montagne St^e Geneviève 75005 Paris

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

- 1 an** : 44 numéros au prix de 620 € TTC *
- 6 mois** : 22 numéros au prix de 350 € TTC*
- Tarif spécial Recherche Publique - Universitaire
- 1 an** : 44 numéros au prix de 390 € 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 31/12/2007.

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.