

ANALYSE

Le capital-risque ne prend aucun risque

Crise économique, explosion de la bulle internet, les capitaux-risqueurs en ont vu des vertes et des pas mûres depuis deux ans, d'où une grande frilosité. Mais les « biotech » leur plaisent, et c'est tant mieux !

Quand on « entre dans » une entreprise, il faut pouvoir en sortir en récupérant davantage que sa mise. Voilà pourquoi, en cette période relativement morose, les capitaux-risqueurs et autres investisseurs se montrent d'une frilosité jusqu'ici inconnue. Dans ce marasme du financement des sociétés dites innovantes, les entreprises de biotechnologie sont finalement assez bien loties par rapport aux NTIC et aux « high-tech ». Car selon Chausson Finance, plus d'un tiers des montants vont aux biotechnologies : 23 % dans l'internet et le e-commerce, 22 % dans les infrastructures de télécommunications, 15 % dans les technologies d'accès sans fil et 29 % dans les logiciels. Mais pourquoi cette peur, depuis deux ans environ ? L'explosion de la bulle internet a entraîné des pertes importantes. Les capitaux-risqueurs avaient investi dans une ou plusieurs

SUITE PAGE 2

SOMMAIRE

SOCIÉTÉ ÉMERGENTE

Athelas à la recherche de molécules antivirulentes PAGE 3

BIO-ENTREPRENEUR

Créez votre petite entreprise de « biotech » avec enthousiasme et rigueur PAGES 4 ET 5

TECHNOLOGIE

Biologie intégrative : le départ PAGE 6

EN BREF

Aventis : Romainville aux « biotech » PAGE 1

L'Institut Curie et Hybrigenics reçoivent 2,4 millions d'euros du ministère de l'Industrie PAGE 2

Des LT spéciaux pour l'immunité intestinale PAGE 7

Bourse et Ils bougent PAGE 5

Internet, Rendez-vous, Étude de marché PAGE 8

ACTUALITÉS

Aventis : Romainville aux « biotech »

Jacques Lhomel, « senior director » chez Aventis, analyse la situation des laboratoires : « La pharmacie est une valeur refuge, mais on met de dix à douze ans pour atteindre le marché. Les essais cliniques requièrent de plus en plus de patients, au coût de 5 000 à 15 000 dollars par personne. Conséquence : il faut un lancement global et rapide et une focalisation sur des thérapeutiques solvables. Il est aussi nécessaire de sélectionner les projets en amont et d'avoir le courage de ne pas entrer en phase clinique. » Seule solution : le partage des connaissances et des alliances en réseau, surtout avec des « biotech ». « Or, 20 % des molécules innovantes sont issues de tels accords. Les grands paquebots doivent se restructurer et conserver les technologies lourdes, pendant que le "cluster" catalyse la force créatrice des entreprises. Mais une volonté politique et un environnement favorable sont indispensables. » C'est pourquoi, Aventis se propose de favoriser l'éclosion de ces réseaux. La recherche de la « big pharma » va se concentrer sur Vitry et Alfortville ; le site de Romainville accueillera les « biotech » et les autres start-up. Avec des possibilités allant du P3 à l'atelier pilote, le projet Biocitech va naître.

Le belge 4 AZA Bioscience décolle

« Spin-off » de l'Université catholique de Louvain (KUL), 4 AZA Bioscience vient d'emménager dans 400 mètres carrés de laboratoires de recherche dans l'hôpital Saint-Raphaël. Cette société, créée en avril 2002, rassemble aujourd'hui 14 personnes et est focalisée sur l'immunologie. « Nous cherchons de nouveaux composés qui modulent la réponse immunitaire, pour traiter les maladies auto-immunes ou pour les utiliser dans les cas de transplantation », explique Benoît Verjans, P-DG de l'entreprise. Un premier composé a montré des propriétés intéressantes pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde et est prêt à entrer en essais précliniques. « Nous comptons clore rapidement un second tour de table pour financer ces essais. Les discussions sont en cours », conclut Benoît Verjans. A sa création, 4 AZA Bioscience avait déjà levé 4,5 millions d'euros auprès de Capricorn Venture Fund II, Fortis Private Equity, Fagus, KBC Investco et Gemma Frisius Fund.

Le Canada membre d'Eureka

Le Canada, très avancé dans les biotechnologies, veut collaborer avec la France et l'Europe en devenant membre associé du programme Eureka. C'est la requête formulée par Son Excellence Raymond Chrétien, ambassadeur du Canada en France, auprès de Mme Nicole Fontaine, ministre de l'Industrie, lors de la soirée-cocktail franco-canadienne du 11 mars à la Maison des Centraliens. La ministre a confirmé que la France soutiendrait cette demande. A cette occasion, Jean-Pierre Cassan, président du Leem (ex-SNIP), a confirmé la volonté des entreprises du médicament de favoriser le développement des biotechnologies de santé en France, avec le soutien de l'Apib, qui regroupe les laboratoires biopharmaceutiques, représentée par son P-DG Marc de Garidel.

Le belge OncoGenome Sciences (Liège), spécialisé dans le dépistage du cancer, vient d'effectuer une première levée de fonds de 12 millions d'euros. La société travaille en collaboration avec de grands scientifiques sur des tests de diagnostic moléculaire, afin de réaliser un diagnostic précoce et d'individualiser les traitements.

Le suisse Serono (Genève) et l'américain Osi Pharmaceuticals (Melville, New York) viennent de passer un accord selon les termes duquel Osi commercialisera le Novantrone dans le domaine de l'oncologie. Le produit, miloxantrone pour injection, sera commercialisé avec les indications approuvées aux Etats-Unis. Osi va verser à Serono 55 millions de dollars dès le départ.

Corus Pharma (Seattle, Etats-Unis), vient de lever 40 millions de dollars dans un deuxième tour de table. Les investisseurs sont Novo A/S, RBC Capital Partners et JPMorgan Partners, sans oublier MDS Capital et Integra Ventures.

L'américain Neogen (Michigan) achète le britannique Adgen (Ecosse). Adgen était déjà un des distributeurs européens majeurs de l'américain, ainsi que fabricant de ses produits de test dans le domaine agricole. Neogen se situe dans le créneau de la sécurité alimentaire et animale.

Sopherion (Connecticut, Etats-Unis) vient de lever 26 millions de dollars dans le cadre d'un premier tour de table mené par Healthcap, Poquest Investment et Johnson & Johnson Development. Sopherion va utiliser l'argent pour faire profiter la recherche clinique de deux de ses médicaments candidats pour les cancers métastatiques.

ACTUALITÉS

L'Institut Curie et Hybrigenics reçoivent 2,4 millions d'euros du ministère de l'Industrie

L'Institut Curie et la « biotech » Hybrigenics viennent de recevoir de Nicole Fontaine, ministre de l'Industrie, une subvention de 2,4 millions d'euros sur trois ans (1,4 million pour la « biotech » et 1 million pour l'Institut Curie). Les unités de recherche de l'institut poursuivront des études fonctionnelles dans les voies biologiques cruciales impliquées dans le cancer, à partir de la cartographie des interactions protéiques réalisées par Hybrigenics dans les cellules tumorales humaines et dans l'organisme modèle « *Drosophila melanogaster* ». Le programme est coordonné par Jacques Camonis, chercheur à l'Institut Curie et fondateur de la « biotech ». Il s'agit de développer de nouveaux outils informatiques pour le traitement de données de nature hétérogène et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Les résultats feront l'objet de publications et de brevets conjoints. Rappelons que Genhomme, réseau de recherche et d'innovation sur le génome, favorise les alliances entre les laboratoires publics et les industriels. L'Etat l'a doté d'un budget de 150 millions d'euros sur cinq ans.

Abbott « entre dans » Millenium

Abbott a acheté plus de 15,5 millions d'actions de la grande société de biotechnologie américaine Millenium (Cambridge, Massachusetts). Le tout pour la modique somme de 250 millions de dollars. Cet investissement doit contribuer à prolonger la collaboration entre les deux sociétés. L'opération se fonde sur un accord de licence. Il s'agit de travailler ensemble sur la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments et de diagnostics moléculaires dans le traitement de l'obésité et du diabète, durant cinq ans. Les deux entreprises vont se répartir les coûts de développement, de production et de marketing sur le plan mondial. Les bénéfices devraient être partagés. Par un accord du 9 mars 2001, Millenium et Abbott sont convenus d'un échange non exclusif d'outils propriétaires de génomique et de « drug discovery ».

ANALYSE SUITE (SUITE DE LA PAGE 1)

Le capital-risque ne prend aucun risque

participations. Mal leur en a pris : ils les ont achetées beaucoup trop cher et ont dû parfois les céder au rabais. Des sociétés ont été revendues pour trois fois rien. Heureusement, certains capitaux-risqueurs n'ont pas mis leurs pieds dans le même sabot : Sofinnova, par exemple, est autant impliqué dans les NTIC que dans les biotechnologies, ce qui lui permet d'équilibrer sa stratégie. Mais où en est-on, globalement, aujourd'hui ? Combien de bons dossiers ne trouvent pas de financement ? (Un mauvais dossier restera toujours un mauvais dossier, peu importe la conjoncture !) Le nombre d'augmentations de capital a été divisé par trois en deux ans (160 contre 450, d'après Ernst & Young), et les montants investis sont revenus au niveau de la période 1997-1998, à 520 millions d'euros en 2002, contre 1,14 milliard d'euros en 2000. En 2002, seules 97 entreprises en création ont bénéficié d'un amorçage, pour la maigre somme de 36 millions d'euros. Même

pour les bons projets, les capitaux-risqueurs jugent les sorties convenables impossibles. Et pourtant, l'argent disponible reste abondant. Mais pour utiliser leurs fonds, certains gérants de FCPI vont jusqu'à préférer participer à l'augmentation de capital de sociétés cotées en Bourse sur le marché libre. Ce ne sont plus, à ce stade, des start-up – elles ont une bonne rentabilité –, mais leurs cours sont tellement anéantis par la crise boursière qu'elles s'avèrent moins chères que les sociétés non cotées ! Dans ce marasme, seules les entreprises de biotechnologie trouvent grâce auprès des investisseurs. Car ils considèrent les start-up du secteur comme les futures proies des grands laboratoires, une promesse juteuse de récupération d'investissement. Du coup, l'enthousiasme revient, et les sous avec. Alors, messieurs les capitaux-risqueurs, continuez d'aimer nos chères « biotech ». De l'audace, encore de l'audace ! ■

HÉLÈNE GUYOT

Athelas à la recherche de molécules antivirulentes

La jeune start-up genevoise veut identifier des molécules capables d'annihiler les effets pathogènes des bactéries.

Atravers le monde, de plus en plus de souches bactériennes multiplient les résistances aux antibiotiques. L'arsenal médical risque de perdre peu à peu toutes ses armes pour lutter contre les agents infectieux. La course aux nouvelles substances représente donc une voie de recherche attractive. C'est sur ce créneau que s'est placée Athelas, une jeune start-up genevoise. Fondée en mai 2002 par deux chercheurs de l'Université de Genève, la « biotech » est à la recherche de molécules antivirulentes, susceptibles d'atténuer, voire d'éliminer, la nocivité des bactéries pathogènes. Ces substances ne fonctionnent pas comme les antibiotiques, qui tuent les bactéries ou les empêchent de se reproduire. Pour ce qui est des molécules recherchées par Athelas, il n'y a pas de pression de sélection, la méthode limite donc l'apparition de souches résistantes.

L'amibe, une alliée sûre

Jean-Pierre Paccaud et Pierre Cosson, enseignants au département de morphologie de l'Université de Genève, sont les fondateurs d'Athelas. Menant des études sur le thème « relation hôte-agent pathogène », ils ont utilisé leurs résultats pour les appliquer à un projet commercial. La société est aujourd'hui rattachée à l'Université de Genève, avec laquelle elle partage les accords de licence et les droits de brevet. Pour mener à bien son objectif, la jeune start-up a une alliée sûre : l'amibe « Dictyostelium discoïdum », qui a la particularité de présenter une sensibilité aux agents pathogènes comparable à celle des cellules humaines. Ainsi, une bactérie rendue inoffensive pour l'homme ne présente plus de danger pour l'amibe. Les chercheurs ont imaginé un procédé consistant à tester des molécules sur les bactéries pathogènes et à observer quelles molécules désarment les bactéries en les présentant à l'amibe. En théorie, cette méthode devrait permettre de caractériser de 50 000 à 100 000 substances par mois. « Ces

chiffres nous semblent réalistes et seront confirmés dès que nous aurons terminé notre phase de test préindustriel », explique Jean-Pierre Paccaud, désormais directeur d'Athelas. Au cours de son premier tour de table, l'entreprise a réussi à séduire les investisseurs Aravis, Norvatis Venture Fund et Venture Incubator. Elle a ainsi récupéré 2 millions de francs suisses (1,37 million d'euros). « Ces bons résultats ont été possibles grâce à la rédaction d'un "business plan" réaliste, primé lors du concours Venture 2002 organisé par l'Ecole polytechnique de Zurich et McKinsey. Cette reconnaissance nous a rendus crédibles pour les fonds d'amorçage », affirme le chercheur. Les fondateurs souhaitent rentabiliser leurs découvertes, en signant des accords de collaboration avec des partenaires capables de mener des recherches cliniques. « Notre force est que notre savoir-faire nous désigne comme l'interlocuteur quasi incontournable dans ce secteur », affirme le directeur d'Athelas. Par ailleurs, la société espère ouvrir une base de données payante. Mais auparavant, l'entreprise devra trouver sa place dans un secteur où la concurrence existe. D'autres sociétés, tels les anglais Microsciences et Vimax, travaillent dans des domaines proches de ceux d'Athelas. Quant aux clients, le directeur les démarche actuellement. Il cherche à approcher autant les grands groupes pharmaceutiques que d'autres sociétés, plus jeunes et plus petites. ■

LUDOVIC DUPIN

LIEU : Genève (Suisse)

SPÉCIALITÉ : recherche de molécules antivirulentes

CRÉATION : mai 2002

FINANCEMENT : 70 000 euros des fondateurs à la création. 1,37 million d'euros au premier tour de table. Aravis, Norvatis Venture Fund et Venture Incubator

EFFECTIF : 5 personnes

CONTACT : Jean-Pierre Paccaud

Tél. : +41 22 347 46 61

Email : info@athelas.com

Nicox (Sophia-Antipolis) annonce une subvention du National Cancer Institute pour un essai clinique du NCX 4016 dans la prévention du cancer du côlon. L'Université du Michigan va en effet recevoir 3,3 millions de dollars pour le financement d'un essai clinique. Il s'agit d'évaluer la pharmacocinétique de différentes doses.

Le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) et le lillois Genfit vont développer ensemble des produits pour l'onco-hématologie. Les deux premières années de l'accord vont ouvrir la voie à des thérapies innovantes.

Biacore (Suède) veut accélérer la recherche en protéomique fonctionnelle. Le Biacore 3000 est actuellement l'outil le plus puissant en SPR (Surface de plasma résonance) pour étudier les interactions biomoléculaires. Un résultat dû à un partenariat avec Bruker Daltonics.

Peptimmune (Cambridge, Massachusetts) vient de réaliser un tour de table pour un montant de 41,2 millions de dollars. L'opération est menée essentiellement par New Enterprise Associates et MPM Capital. La société a été créée à partir de Genzyme en janvier 2002. Elle a 4 produits auto-immunes en état avancé de développement préclinique.

Une loi sur le bioterrorisme vient d'être introduite aux Etats-Unis. Il s'agit d'empêcher la création d'armes biologiques et d'indemniser les personnes souffrant d'effets secondaires après la vaccination contre la variole. L'Acte américain d'amélioration de la biodéfense donne autorité à l'Etat pour l'achat des vaccins et des autres produits.

Créez votre petite entreprise avec enthousiasme et rigueur

En ces temps difficiles, rien de plus dur que de réussir à lancer sa PME de biotechnologie. Le congrès de Centrale Santé, qui s'est tenu les 11 et 12 mars derniers, vous donne les clés de votre décision, que vous soyez ou non du secteur.

Un mauvais projet reste toujours un mauvais projet, quelle que soit la conjoncture», annonce d'emblée Manuel Géa, président de Centrale Santé. Oui, mais un bon projet a bien du mal à émerger par les temps qui courent... Le colloque « Profession bio-entrepreneur » a voulu analyser toutes les ficelles, les partenariats, les nouvelles voies de financement, les nouveaux chemins technologiques, dont la biologie intégrative, « bench-mark » d'aventures réussies ou ratées. Pari réussi pour Serono, par exemple, petit laboratoire italien devenu la plus grande entreprise de biotechnologie européenne – et la troisième mondiale. « Bench-mark » également de la biotechnologie canadienne, avec ses 360 entreprises et une volonté ferme de compter dans la recherche mondiale. Ce pays veut collaborer avec la France et l'Europe, en participant à un programme Eureka. Cependant, si vous sautez le pas, sachez que votre parcours de battant vous fera découvrir les affres de la levée de fonds, les contraintes réglementaires et « le passage de l'aspirateur le soir », comme le déclare avec humour Annick Schwebig, présidente de la « spin-off » Actelion.

Favoriser le « maillage petit-grand »

Mais avant tout, pour que nos start-up prospèrent et ne jettent pas l'éponge trop rapidement, il faut favoriser de bons rapports entre les entreprises de biotechnologie et les « big pharma ». C'est en tout cas l'avis de Jean-Pierre Cassan, président du Leem (Les entreprises du médicament), transformé pour la bonne

Votre parcours de battant vous confrontera aux affres de la levée de fonds, aux contraintes réglementaires et au passage de l'aspirateur !

COMPÉTITIVITÉ

Du réseau, encore du réseau : c'est ce que mettent en pratique les « biotech » canadiennes. Avec au préalable un environnement favorable à la création d'entreprises : main-d'œuvre peu chère malgré une grande politique sociale, faibles coûts de recherche, peu de contraintes réglementaires. Le pays veut

séduire, et pas seulement ses nationaux. Le gouvernement a des fonds à disposition pour les entreprises innovantes. Conséquence : le Canada compte 360 « biotech » actuellement (contre 277 en 1997), surtout dans l'Ontario, en Colombie-Britannique et au Québec. C'est en février 2002, après dix mois de concertation,

qu'a été mis en place le dispositif « Canada Innovation Strategy ». A la clé de cette politique : l'organisation en « cluster » – où chacun trouve l'environnement financier et technologique adapté, voire l'accueil dans des incubateurs et des pépinières – par la mise en relation des « biotech » et des « big pharma ».

cause en militant biotechnologique. « Il faut marier les spécialistes des biotechnologies et la chimie nouvelle, martèle-t-il, et faire le saut culturel du rapprochement entre start-up et laboratoires. Le « maillage petit-grand » devient indispensable pour les deux parties. » C'est que 50 % des médicaments viennent des biotechnologies ! Aventis l'a bien compris, en la personne de Jacques Lhomel, « senior director » du grand laboratoire pharmaceutique. « Un des grands problèmes est le temps de développement, de dix à douze ans, avant d'atteindre le marché, et l'accroissement exponentiel, à des prix faramineux, du nombre de patients requis pour les essais cliniques. Les pipelines s'épuisent, et il faut diminuer le taux d'attrition. » Dans ce contexte, le laboratoire va favoriser les « clusters » en région parisienne. Le site de Romainville (93) sera ainsi disponible dans le cadre du projet Biocitech, allant du P3 à l'atelier pilote (www.biocitech.com). Dans le même esprit, François Iris, chercheur ET entrepreneur (pas seulement entreprenant), veut changer les relations dans le cadre des partenariats public-privé. « A 70 %, les plates-formes technologiques disparaissent au bout de cinq ans », explique-t-il. Et d'ajouter : « L'information brute n'a pas de valeur marchande, même si elle apparaît nécessaire. Résultat : les investissements doivent être massifs pour des retours minimes. Côté technologie, les brevets ne possèdent pas la même valeur pour les uns que pour les autres. Pour les chercheurs, ils représentent l'espoir d'une création ; pour l'entrepreneur, uniquement une protection de capital. Mais en fait, le brevet ne vaut que par ce qu'on peut dépenser pour le défendre. » D'où l'idée de mettre un peu d'huile dans le système, en créant une association sans but

e de « biotech »

ur

lucratif, afin de réinventer les rapports entre public et privé dans le cadre d'une sorte de « symbiose technologique ». Première étape : la structure participe à un projet Eureka autour de la protéomique différentielle, d'ailleurs avec une entreprise canadienne. Deuxième étape : on apporte à la structure de la technologie, avec à terme des créations d'entreprises.

Pérennité contre « plantage »

Avant de se lancer, il apparaît vital d'analyser l'expérience, réussie ou non, d'autres start-up de biotechnologie. A « Bio-entrepreneur » était présente la japonaise Takara Bio, « qui progresse partout dans le monde avec sagesse, misant sur la pérennité », indique Jean-Jacques Fahri, responsable pour la France. Une société de brasseurs de saké à l'origine, qui a su évoluer vers les produits et services. En avril 2002, la filiale Takara Bio réalisait tout de même 120 millions d'euros de chiffre d'affaires. Etait aussi présente au colloque la « spin-off » issue du suisse Roche, Actelion. Créée en 1997, elle possède des filiales un peu partout et n'emploie pas moins de 530 personnes. Elle devrait s'avérer rentable en 2003. Cette société avait démarré favorablement, puisque son IPO avait atteint un montant de 1,6 milliard de francs suisses. « Nous avons une approche innovatrice, typique de la biotechnologie, associée à la discipline du milieu pharmaceutique », explique Annick Schwebig, présidente pour la France. Mais tout n'est pas rose pour tout le monde, et Marc Le Bozec, président de Bioprotein, une société qui crée des lapins transgéniques afin d'obtenir du lait contenant des protéines d'intérêt, a vécu des moments difficiles. La société, créée en 1998, et qui a signé un accord avec l'Inra, a rencontré des obstacles en matière de financement. « Un plantage majeur a eu lieu au cours d'un processus de levée de fonds, explique Marc Le Bozec, et 9 personnes sur 14 ont été licenciées. » Mais Bioprotein a su repartir, et la rentabilité pourrait survenir en 2004. Le parcours du créateur est parsemé d'autres difficultés ; c'est ce qu'explique Dominique Debais, directrice des affaires publiques d'Amgen France : « L'aspect réglementaire apparaît fondamental. Il ne faut pas oublier, notamment, la sécurité virale du produit, le choix du comparateur, le programme clinique ou l'AMM (Autorisation de mise sur le marché). Plus encore, les pratiques de l'EMEA (instance européenne) et de la FDA (Food and Drug Administration) diffèrent sur certains points, surtout au sujet des experts, externes chez l'une, internes chez l'autre. » Le conseil de Dominique Debais : « Connaissez l'ampleur des difficultés, consultez un bon juriste et... restez crédible et enthousiaste. » Et de l'enthousiasme, la salle, pleine de ferveur biotechnologique, n'en a pas manqué. ■

HÉLÈNE GUYOT

TRIMERIS

Le 13 mars, la FDA a autorisé la vente du Fuzeon aux Etats-Unis, le premier candidat d'une classe de médicaments contre le sida (les inhibiteurs de la fusion). Ce produit, qui empêche le virus HIV de pénétrer dans les cellules du système immunitaire, devrait aider les patients montrant une résistance aux traitements actuels. Les cours de l'américain Trimeris, inventeur du Fuzeon, ont dépassé 46 dollars vendredi matin, pour clôturer à 41,05 dollars, en dessous du niveau de début de semaine.

NICOX

Le français a de nouveau connu une mauvaise semaine. Les premières constatations de l'audit indépendant, demandé par Nicox afin de réévaluer les résultats cliniques de phase II du No-Naproxen, montreraient que le trop faible nombre d'ulcères constatés rend les statistiques non significatives. Les résultats du 18 février, selon lesquels le critère d'évaluation relatif au nombre d'ulcères gastro-intestinaux ne serait pas atteint, sont caduques. L'action a pourtant chuté de 9,1 % mardi, et la subvention de 3,3 millions de dollars du NIH pour le développement de la No-aspirine n'a pas su redonner confiance aux investisseurs. L'action Nicox ne cotait plus que 1,37 euro vendredi à la clôture.

ILS BOUGENT

BIOVATION

ANITA HAMILTON a été élue vice-présidente de la société anglaise de développement de nouveaux médicaments, pour la division anticorps et thérapeutiques. Elle a déjà occupé plusieurs fonctions de direction au sein de Biovation, notamment celle de directrice de la recherche. Auparavant, c'est chez Biocure plc et Scotgen Biopharmaceuticals Inc. qu'elle a tenu des rôles stratégiques.

WILEX

La société allemande de biopharmacie, spécialisée dans le développement de traitements contre le cancer, a nommé **PAUL BEVAN** à la direction de la recherche et du développement et membre du directoire. Ses fonctions seront effectives le 1^{er} avril. Pour l'heure, il est directeur de la recherche chez Xenova Therapeutics et fait partie du directoire de Xenova Groupe plc en Grande-Bretagne. **SVEN O. WARNAAR**, directeur scientifique, quittera la société en juin mais demeurera consultant.

L'américain Bruker BioSpin (Billerica, Massachusetts) a développé une série de sondes afin d'étendre l'utilisation de la RMN (proton, carbone et azote) pour l'étude de structures biologiques solides, comme les membranes cellulaires, à des champs magnétiques élevés, de 800 à 900 MHz. La sensibilité est ainsi augmentée.

Le mauvais fonctionnement des neurones responsable des symptômes de la maladie de Parkinson dépend du canal potassique Kv3.4, qui est présent, en très grande partie, dans le noyau subthalamique, région du cerveau affectée par cette maladie. (« Nature Neuroscience », mars)

Selon une étude réalisée par Paradigm Genetics (Research Triangle Park, Caroline du Nord) et le Salk Institute (La Jolla, Californie), les protéines G hétérotrimériques découvertes chez les plantes sont associées à la prolifération cellulaire et à des caractères agronomiques clés, comme le rendement en fruits.

Afin de faciliter la production de vaccins contre l'anthrax, des chercheurs de l'Université Thomas-Jefferson (Baltimore, Maryland) ont introduit le gène de l'antigène PA de « Bacillus anthracis » dans l'épinard, via le virus de la mosaïque du tabac. L'extraction et la purification ont ainsi été grandement simplifiées.

Le houblon contient une substance capable de neutraliser la vérotoxine, une toxine sécrétée par certaines souches d'« Escherichia coli ». Cette molécule, découverte par les brasseries Asahi (Japon), s'avère mortelle pour la bactérie. Son effet a été confirmé par l'école de médecine de l'université de Chiba.

Biologie intégrative : le départ

Pour améliorer le processus de développement du médicament, l'optimisation des informations est abordée en alliant la puissance de l'informatique à la capacité non linéaire du cerveau humain.

Après la transgénomique, la génomique, la protéomique, l'évolution des biotechnologies va maintenant vers la biologie intégrative. « Car les systèmes vivants sont constitués de vastes réseaux d'interactions qui donnent naissance, par synergie, à des mécanismes fonctionnels. Et l'ensemble devient plus complexe que la simple somme des éléments de départ. Les conséquences d'un élément génique donné sur la physiologie d'une cellule dépendent de la façon dont l'élément s'intègre dans les couches de réseaux interactifs et synergiques », explique François Iris, de Centrale Santé. L'industrie pharmaceutique et les biotechnologies ont besoin, afin d'optimiser le développement des médicaments, d'exploiter de façon efficace la masse d'informations, aussi complexes que le vivant, à leur disposition. En fait, la mission industrielle de la biologie intégrative réside dans l'amélioration significative des processus de développement des médicaments.

Sauvetage de molécules

Le besoin est énorme côté laboratoires, lorsqu'on sait qu'entre 2002 et 2005, au moins 196 médicaments vont perdre leur protection industrielle, entraînant un manque à gagner estimé à 18 milliards de dollars sur le marché américain. Et ce, malgré des dépenses de R&D toujours plus importantes (9 milliards de dollars en 1990, 26 milliards en 1999). L'approche intégrative et systémique des phénomènes biologiques requiert à la fois la collecte, l'organisation et l'exploitation des informations accumulées, de façon à les transformer en connaissance. A cette fin, toute une suite d'outils analytiques spécifiques est nécessaire. Les travaux sur ces outils, qui ont duré neuf ans, n'ont été rendus possibles que par une collaboration intime entre les biologistes et les informaticiens. Leur mission a comporté le sauvetage de molécules mal parties en essais cliniques, la production de modèles physiopathologiques, la découverte de nou-

velles indications pour les molécules existantes et l'identification de critères d'exclusion clés pour augmenter les succès en phase clinique. « Sans oublier l'identification des programmes coûteux, qui doivent être définitivement abandonnés », indique François Iris. Comment tout cela fonctionne-t-il dans le détail ? « Il faut parler de ce qu'est un contexte », explique François Iris. On parle de contexte local – qui naît d'un ensemble d'événements simultanés – et de contexte global : constitué de contextes locaux, il résulte de la somme des interactions fonctionnelles qui lui sont associées. Le système analytique applique ici le principe de la fourmière informatique : de nombreuses petites machines, peu sollicitées et mises en réseau, sont beaucoup plus efficaces qu'une grosse machine. Le principe du je-ne-sais-rien épargne en outre, en phase d'appropriation, l'introduction de biais coûteux. Le problème analytique peut alors être abordé en alliant la puissance de calcul de l'informatique à la capacité non linéaire du cerveau humain. Le processus permet de prédire le comportement du système en réponse à une action donnée. Un exemple d'application pratique : la modélisation de la maladie de Creutzfeld-Jacob. Réalisé en quelques semaines, le modèle décrit les mécanismes physiopathologiques, jusqu'alors inconnus, qui donnent naissance à la maladie et la propagent. Le modèle va être testé par une équipe de neurologues d'un hôpital parisien. Autre exemple : la modélisation des processus pathologiques associés à la mutation du gène Ras qui provoquent le cancer du sein, ou encore des mécanismes entraînant la résistance au tamoxifène, pour cette même affection. Ces modèles ont été testés indépendamment par deux hôpitaux de la capitale. ■

HÉLÈNE GUYOT

POUR EN SAVOIR PLUS

Site internet : www.centrale-santé.net
François Iris, CSO Bio-modeling systems
Francois.iris@bmsystems.net

Des LT spéciaux pour l'immunité intestinale

Dans l'intestin, un équilibre subtil doit être maintenu pour préserver la flore intestinale naturelle tout en détruisant les agents infectieux. Des lymphocytes T (LT) très particuliers pourraient jouer un rôle dans cette fonction. Alors que la plupart des LT possèdent des récepteurs spécifiques à un antigène et ne se multiplient qu'après avoir rencontré cet antigène, les MAIT (Mucosal-Associated Invariant T Cells), découvertes par des Français, possèdent un récepteur invariable et sont en permanence abondantes dans les muqueuses intestinales humaines et murines. Leur activation dépendrait de la présence de la flore naturelle et d'une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité, récemment découverte, MR1. Si ces cellules MAIT jouent réellement un rôle dans l'immunité intestinale, elles pourraient être utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires, voire de cancers digestifs, pour stimuler le système immunitaire. (« Nature », 13 mars)

Un laser mesure l'élasticité des cellules

Sans traitement préalable ni coloration, le laser permettrait de repérer les cellules cancéreuses. Le groupe de recherche de Jochen Guck de la chaire de physique molle de l'Université de Leipzig (Allemagne) a mis au point une méthode pour mesurer la rigidité des cellules et ainsi détecter les cellules cancéreuses, généralement plus souples que les cellules normales. L'« étireur » optique se compose de deux faisceaux laser de faible puissance en vis-à-vis (10-100 mW), qui vont piéger les cellules individuellement dans une structure microfluidique. Ensuite, sous une puissance plus importante (100 mW-1,5 MW), les lasers vont plus ou moins déformer les cellules, qui seront alors triées en fonction de leur élasticité. Ce procédé présente de multiples avantages : il n'entraîne pas la mort cellulaire et permet d'analyser des centaines de cellules par seconde. De plus, un simple prélèvement suffit à l'analyse. Les méthodes actuelles sont plus lentes ou nécessitent un traitement préalable.

Un outil par l'épissage protéique

Le trans-épissage protéique, un événement post-traductionnel qui peut conduire à la maturation de deux protéines précurseurs en une seule protéine fonctionnelle, est un outil utilisé dans les cellules animales pour de nombreuses applications, comme la détection des interactions protéine-protéine. Ce mécanisme fait intervenir des intéines, des séquences internes d'acides aminés qui contiennent des motifs caractéristiques permettant leur propre excision et la ligature de fragments protéiques entre eux. Des chercheurs de la société DuPont de Nemours (Wilmington, Delaware) ont découvert une intéine dans le génome bactérien d'une espèce de « Synechocystis » et montré qu'elle pouvait être utilisée chez « Arabidopsis thaliana ». Pour cela, ils ont coupé en deux le gène de l'enzyme glucuronidase et ont fusionné les morceaux avec les séquences nucléiques codant les moitiés N-terminale et C-terminale de l'intéine. Les deux constructions ont été introduites dans le génome de la plante. Le réassemblage d'une enzyme fonctionnelle a été observé. (« PNAS », 18 mars)

Synthèse d'acides aminés non naturels

L'utilisation d'acides aminés non naturels, pourvus d'une chaîne latérale différente des 20 acides aminés naturels, peut conférer un avantage dans les domaines pharmaceutique et agronomique. D'une part, ils permettent d'enrichir la diversité et la complexité des peptides utilisables. D'autre part, les peptides qu'ils forment sont plus résistants aux attaques protéolytiques. Mais la synthèse de ces acides, le plus souvent chimique, est complexe et onéreuse. Voilà pourquoi l'allemand Wacker Chemie (Munich) a développé un procédé biosynthétique, en modifiant la voie de synthèse de la cystéine dans « Escherichia coli ». D'abord, ils ont muté l'une des enzymes de cette voie, pour qu'elle ne soit plus inhibée par le substrat final et permette l'accumulation d'acétylsérine dans la bactérie. Ensuite, sur cette molécule d'acétylsérine, une chaîne latérale R, de composition variable, est greffée par les enzymes qui normalement conduisent à la production de cystéine. (« Nature Biotechnology » on line, 17 mars)

Des chercheurs américains ont créé deux types de transposons pour identifier les gènes essentiels à la survie d'« Escherichia coli ». Le premier entraîne la délétion de régions chromosomiques de 10 kilobases environ, alors que le second, pourvu d'une origine de réplication, transforme ces régions délétées en plasmides. Au cours des réplifications sur un milieu ne permettant pas la réplication des plasmides, seules les cellules ne contenant pas de plasmides essentiels se multiplient. (« Genome Research » on line, 12 mars)

Pour permettre à des patients d'attendre une greffe du foie, des chercheurs américains ont développé un appareil extracorporel contenant des hépatocytes humains, et non porcins, capables d'assurer la fonction de l'organe malade : régulation et stockage de l'énergie, production de bile, détoxification du sang, production de facteurs de croissance et de protéines essentielles.

La découverte d'un composé, nommé blebbistatine, capable de bloquer la division d'une cellule au stade ultime tout en n'altérant pas les fonctions cellulaires, pourrait être une aide précieuse pour la recherche. La blebbistatine a été découverte à la suite du criblage d'une banque de 17 000 molécules. (« Science », 14 mars)

Un consortium, impliquant 11 partenaires de 5 Etats membres de l'Union européenne, tente de développer des techniques permettant la biosynthèse, en grande quantité, de protéines de soie d'araignée. Celles-ci seront alors modifiées et affinées pour remplacer certains appareils orthopédiques et des tendons et des ligaments.

