

## ANALYSE

### Une assurance-vie pour le pays

**France Biotech catalyse les forces des start-up, les soutient et porte haut leurs couleurs, contribuant ainsi à assurer l'avenir de la France.**

Faire appel à l'assurance-vie, pourquoi pas? Encore un amendement au projet de loi de finance 2004, proposé par le Conseil stratégique de l'innovation (CSI) et France Biotech. Les entreprises, innovantes ou non, ont désespérément besoin de financement. Selon cette proposition de loi, « en contrepartie des avantages fiscaux actuels, les compagnies d'assurance-vie devraient respecter un seuil obligatoire d'apport en capital-investissement, incluant les jeunes sociétés cotées sur des marchés en croissance, débutant à 1,5% et allant jusqu'à 5% en cinq ans ». L'amendement, déposé le 19 novembre, a été adopté par la commission des finances du Sénat, le 24 novembre, et doit passer en commission mixte paritaire à la mi-décembre. Cette solution, sans coût supplémentaire pour l'Etat, devrait, d'après Philippe Poullety, président de France Biotech, permettre à la recherche française d'atteindre les 3% fatidiques du PIB SUITE PAGE 2

## SOMMAIRE

### SOCIÉTÉ ÉMERGENTE

**Uppgen passe les chromosomes au crible** PAGE 3

### IMAGERIE

**Les dernières grandes avancées de la radiothérapie** PAGES 4 ET 5

### TECHNOLOGIE

**La biologie intégrative décrypte le cancer du sein** PAGE 6

### EN BREF

**Thérapie génique : première commercialisation en Chine** PAGE 1

**Glycart finance son innovation** PAGE 2

**Sindbis, un nouveau type de vecteur viral** PAGE 7

**Bourse et Ils bougent** PAGE 5

**Internet, Rendez-vous, Financement** PAGE 8

## ACTUALITÉS

### Thérapie génique : première commercialisation en Chine

Pour la première fois, un traitement fondé sur la thérapie génique va être commercialisé, selon le journal chinois « Shenzhen Daily » (23 octobre). La Gendicine a été développée par la société chinoise SiBiono Gene Technologies (Shenzhen) et est testée, depuis cinq ans, pour le traitement des cancers de la tête et du cou. Les résultats du dernier essai clinique sont révélés par l'hebdomadaire anglais « New Scientist » (29 novembre) et devraient être publiés, le mois prochain, dans un journal scientifique national. Gendicine est un vecteur adénoviral dans lequel a été inséré p53, un gène muté dans 60% de ces tumeurs. Pendant huit semaines, et de manière hebdomadaire, la Gendicine a été injectée directement dans les tumeurs de 120 patients. Après un an, la régression complète des tumeurs primaires a été observée dans 64% des cas. Selon SiBiono, l'avantage principal de ce vecteur est qu'il ne s'insère pas dans le génome des patients. Approuvée par les autorités de régulation chinoises, Gendicine sera produite par l'américain New Brunswick Scientific (Edison, New Jersey) et commercialisée dès janvier 2004.

### Les ministres européens divisés sur les cellules souches

Les règles de financement de la recherche sur les cellules souches n'ont pas trouvé d'accord parmi les ministres européens. Même si l'Europe a décidé, l'année passée, de donner des fonds de l'ordre de 2,2 milliards d'euros, certains diplomates craignent que la Commission n'offre pas plus de 40 millions, ce qui n'est pas du même ordre de grandeur. Certains pays, en attendant des règles claires, ont gelé tous leurs programmes. Le Portugal, l'Allemagne, l'Italie et l'Autriche veulent ajouter une autre interdiction concernant la culture de nouvelles cellules souches à partir d'anciennes. La Commission devrait en principe interdire l'usage d'embryons surnuméraires réalisés après juin 2002, pour encourager le recours aux cellules souches adultes, plus difficiles à mettre en œuvre selon les chercheurs. En principe, un accord pourrait être néanmoins conclu lors d'une réunion, le 3 décembre. A suivre...

### La Bourse bien morose, cet automne

IT Assett Management ne mâche pas ses mots à propos des biotech et de la Bourse en octobre : instabilité, frilosité; et ceci malgré de très bons résultats, du moins pour les sociétés américaines. Même Amgen, dont les produits marchent fort, a été attaqué : la revue « Lancet » a publié un article très négatif sur son anticancéreux Aranesp. Dans ce contexte morose, Transkaryotics, Cubist et Intermunne ont obtenu de bons résultats trimestriels. Mais d'autres, comme Pozen, ont eu des ennuis avec la FDA. Le marché a, semble-t-il, « surréagi ». Ainsi, malgré les résultats plus qu'honorables, la Bourse n'a pas suivi; pour la faire bouger, il faudrait une amélioration plus nette des performances des entreprises.

Le CEA (Commissariat à l'énergie atomique) a annoncé, mardi 18 novembre, le décès, à l'âge de 54 ans, de l'expert français des maladies à prions, Dominique Dormont. Médecin-chef au service de santé des armées (SSA), il a été président du comité interministériel sur les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles. Sa renommée était internationale.

L'association de l'épicerie américaine a demandé au président Bush de poursuivre l'Union européenne devant l'OMC (Organisation mondiale du commerce) pour la réglementation sur la traçabilité et l'étiquetage des OGM, qui constituerait une barrière commerciale illégale; d'autant que les vins et les fromages, fabriqués avec des enzymes génétiquement modifiées, ne sont pas concernés par cette loi.

Bayer CropScience (Monheim, Allemagne) entre en partenariat avec Paradigm (Caroline du Nord, Etats-Unis) dans le domaine des fongicides. Depuis 1998, les deux entreprises avaient aussi conclu un accord sur les herbicides.

Le Congrès américain vient de voter la réforme du Medicare pour le remboursement des médicaments des personnes âgées, soit un budget de 395 milliards de dollars sur dix ans. Ces patients pourront donc avoir accès aux produits issus des biotechnologies.

La loi suisse sur le génie génétique entrera en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2004. Le texte renforce la protection de l'humain et de l'environnement lors de l'utilisation d'OGM. Ces derniers ne peuvent être disséminés, pour une expérience, que si elle contribue à la sécurité biologique.

## Glycart finance son innovation

Le suisse Glycart Biotechnology (Zurich) vient de lever 13,6 millions de dollars dans un placement privé. L'opération a été menée par Global Life Science (Europe), Deutsche Venture Capital (Allemagne), ABN Amro (Pays-Bas) et BioMedinvest (Suisse). Ce premier tour de table va financer des programmes de développement sur des cibles validées, dans les domaines du cancer et des maladies auto-immunes. La société améliore l'activité des anticorps monoclonaux thérapeutiques pour le traitement de ces affections, en faisant appel à sa technologie GlycoMab de glycosylation. La méthode conduit à des médicaments à meilleure efficacité thérapeutique. Glycart possède une nouvelle génération de produits à des stades variés de développement clinique. La technologie de l'entreprise et son pipeline en font un acteur important dans le secteur des anticorps thérapeutiques. Une approche qui a séduit les investisseurs et les grands laboratoires pharmaceutiques. La société, créée en 1996, gère plus de 200 millions d'euros et travaille avec 20 firmes, dans la pharmacie, le diagnostic et les dispositifs médicaux.

## L'Avastin déçoit en début de phase II

Le premier objectif de l'Avastin de Genentech (Californie, Etats-Unis), dans un essai de phase II auquel ont participé 209 patients atteints de cancer colorectal non traité, n'a pas été atteint. Le test portait sur une combinaison de l'Avastin (bevacizumab) avec le 5-FU/leucovorin, comparé à la chimiothérapie classique seule. Genentech attend néanmoins l'approbation de l'inhibiteur de l'angiogenèse pour le premier trimestre 2004. Roche (Bâle, Suisse), qui codéveloppe le produit avec le californien et possède 60 % du capital, a vu ses actions diminuer; celles de Genentech ont aussi baissé, alors que les investisseurs s'attendaient à des performances élevées et même à un doublement de valeur, futur « blockbuster » oblige. Le portefeuille anticancéreux de Roche représentait 4,5 milliards de francs suisses pour les neuf premiers mois de 2003, et devrait atteindre 10 milliards de francs pour toute l'année 2005. Selon la « big pharma », le marché global de l'oncologie serait de 52 milliards de dollars en 2007.

## ANALYSE SUITE (SUITE DE LA PAGE 1)

### Une assurance-vie pour le pays

et de conforter l'avenir du pays. Cette dernière mesure fait suite à un travail de fond, de lobbying pourrait-on dire, de la part de France Biotech, dans le cadre de la loi de finance 2004, et devrait aider à finaliser le plan biotechnologie. Le « statut de la jeune entreprise innovante » (exonération d'impôts sur les bénéfices pour les trois premiers exercices bénéficiaires, de la taxe foncière selon l'avis des collectivités, des charges sur le personnel travaillant à la recherche) va placer la France au rang des pays les plus attractifs d'Europe, devant l'Irlande et la Grande-Bretagne, alors qu'auparavant, elle était la dernière nation de la classe. « Avec une meilleure capitalisation des entreprises, la France pourrait disposer de deux points de croissance supplémentaires », explique Philippe Pouletty. Un point de vue que partage Renaud Dutreil, secrétaire d'Etat aux PME, invité par France

Biotech à ses petits déjeuners de réflexion, le 26 novembre dernier. Pour le ministre, il faut dépasser la seule question de l'investissement : soutenir l'esprit d'entreprise, augmenter le nombre d'élèves (en particulier les jeunes filles) dans les filières scientifiques. « Plus qu'une loi, un changement de culture est nécessaire, martèle-t-il. Nous souhaitons aussi créer de grandes fondations autour de différents thèmes, comme les biotechnologies ou l'énergie. » Pour ce libéral, une réforme de l'Impôt sur les grandes fortunes (ISF) serait souhaitable, afin d'éviter la fuite des capitaux. L'absence de relais pour l'investissement constitue aussi un obstacle. « En France, le banquier n'est qu'accompagnateur du risque », regrette Renaud Dutreil. Il faudrait, selon lui, réorienter l'épargne inactive vers l'entreprise. L'approche adoptée pour l'assurance-vie serait un outil puissant. ■ HÉLÈNE GUYOT

# Uppen passe les chromosomes au crible

**Créé à la fin 2000, Uppen fabrique des sondes nucléiques pour le diagnostic de cancers et de certains retards mentaux.**

« **D**'ici 2006, nous espérons approvisionner 50% du marché français en sondes nucléiques pour le diagnostic. » Mustapha Bensaada, gérant de la société montpelliéraine Uppen, créée en octobre 2000, est plutôt confiant. Sur un marché dynamique estimé à 12 millions d'euros en France, Uppen propose une technique innovante pour la fabrication de ses sondes d'ADN capables de détecter les anomalies génétiques associées à certaines maladies. Parmi ses cibles prioritaires : les cancers et plusieurs troubles mentaux.

## Microdissection

Les sondes d'Uppen ont la particularité de mettre en évidence les remaniements chromosomiques caractéristiques de ces pathologies – le plus souvent des points de cassure dans le génome. « Nous repérons les anomalies des cellules malades au microscope. Nous isolons ensuite la séquence anormale en détruisant le reste du génome grâce à un faisceau laser. » Une fois isolées, les régions intéressantes (d'environ une mégabase chacune) sont amplifiées par PCR, purifiées et clonées dans un vecteur pour être produites en masse. Ces séquences serviront ensuite à construire de plus petits fragments qui seront utilisés pour produire les tests de diagnostic proprement dits : des « sondes nucléiques fluorescentes », mais aussi des puces à ADN. Innovante, la technique de « microdissection laser des chromosomes » développée par Uppen permet d'isoler des gènes d'intérêt en un temps record : à peine soixante-douze heures ! « De fait, elle s'affranchit des lourdes étapes de construction de chromosomes artificiels, tels les BAC et les YAC, préalables à toute étude de génome », explique Mustapha Bensaada. Autre avantage, cette méthode fondée sur l'observation des remaniements chromosomiques aide à fabriquer des tests très précis : outre l'identification des cancers, ils peuvent émettre un pronostic. « Plus

le nombre de remaniements observés est élevé, plus le stade de la maladie est avancé. » C'est au cours de la thèse qu'il effectue à l'Institut Pasteur de Paris, sur les leucémies de l'enfant, que Mustapha Bensaada décide de valoriser la technique en créant sa propre entreprise ; et il « débarque » ainsi à la Génopole de Montpellier en juillet 2000. Uppen voit le jour quelques mois plus tard, grâce entre autres à des fonds collectés auprès de l'Anvar et de l'incubateur Languedoc-Roussillon Innovation (LRI). Trois ans après sa création, Uppen a mis au point 120 prototypes de sondes, essentiellement dans le domaine du cancer, et espère commercialiser ses premiers produits d'ici quelques mois. A terme, son catalogue compterait plus de 1 000 produits, sur un marché qui en offre aujourd'hui 300. « Nous proposerons en outre à nos clients des sondes à façon, pour répondre à leurs besoins spécifiques. » Tous ces atouts devraient permettre à la petite start-up de faire face à la concurrence, essentiellement représentée par l'américain Vysis et le canadien Qbiogene, dont les catalogues ne répondent plus aux attentes du marché. Pourtant, malgré son dynamisme, Uppen subit de plein fouet le désintérêt des investisseurs pour les biotechnologies. « Nous ne poursuivrons vraisemblablement pas l'aventure seuls », admet le gérant, qui envisage, d'ici 2006, un rachat ou une fusion avec un industriel de dimension plus importante. Un fabricant français de biopuces se serait déjà déclaré intéressé. ■ JOËLLE MARASCHIN

## FICHE D'IDENTITÉ

**LIEU :** Montpellier (Hérault)

**SPÉCIALITÉ :** criblage de chromosomes

**CRÉATION :** octobre 2000

**FINANCEMENT :** capital d'amorçage de 140 000 euros (Anvar, LRI, fonds propres)

**EFFECTIF :** 3 personnes

**CONTACT :** Mustapha Bensaada, gérant.

Tél. : 04 67 63 40 90

E-mail : uppen@voila.fr

**Levés de fonds :** le londonien Antisoma a levé 25,8 millions de dollars. Kos Pharmaceuticals (Miami, Floride, Etats-Unis), spécialiste des produits anticholestérol, a réuni 165,9 millions de dollars. Protein Forest (Cambridge, Massachusetts, Etats-Unis) a levé 19 millions de dollars, tandis que le viennois Intercell réunissait 16 millions de dollars, et Allos Therapeutics (Denver, Colorado, Etats-Unis), 12 millions de dollars. L'anglais Xenova (Berckshire) vient de réunir 21,1 millions de livres, Introgen (Austin, Texas, Etats-Unis) 20 millions de dollars, et le québécois Chronogen, 17 millions de dollars canadiens.

**Innogenetics (Gand, Belgique)** entend réaliser une augmentation de capital de 11 %. Cette opération s'ajoute au chiffre d'affaires de l'activité diagnostic et aux partenariats actuels pour permettre à l'entreprise d'atteindre ses objectifs de rentabilité en 2006.

**Le californien Genitope** vient d'entrer au Nasdaq avec succès. L'action, qui a commencé à 9 dollars, a clos à 11,51 dollars.

**Le londonien Celltech** va arrêter, faute d'avoir réussi à la vendre, l'activité protéomique d'Oxford GlycoSciences, société qu'il avait acquise en avril dernier. Dans le même temps, Celltech va mettre fin au joint-venture entre OGS et Marconi, Confirmant, qui accueillait les bases de données afférentes.

**Andrx (Davie, Floride, Etats-Unis)** va verser à Pfizer (New York) 35 millions de dollars pour le Cardura XL, un médicament destiné à l'adénome prostatique bénin. Le produit serait lancé à la mi-2004. Andrx a vu son action passer à 21,84 dollars (+2,6 %).

# Les dernières grandes avancées de la radiothérapie

**Modulation d'intensité, adaptation aux mouvements respiratoires, bras robotisé... En première ligne contre le cancer, la radiothérapie est en pleine mutation.**

**P**our 70 % des patients atteints d'un cancer, la radiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique. Elle connaît actuellement de nombreuses évolutions. Ainsi, la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions (ou RC3D) permet une action plus ciblée. Plus en avant, la RC3D avec modulation d'intensité offre la possibilité d'établir un traitement véritablement « sculpté » d'après la forme de la tumeur. Enfin, la radiothérapie asservie à la respiration (ou RAR) traite depuis peu les tumeurs thoraciques en s'adaptant au mieux à la respiration du patient. A l'occasion du centenaire du prix Nobel de Pierre et Marie Curie pour la découverte de la radioactivité naturelle, l'Institut Curie de Paris est revenu sur ces dernières avancées. Jusqu'à récemment, les radiothérapeutes utilisaient des caches amovibles en plomb, façonnés à la main, pour dessiner les contours du faisceau de rayons à appliquer à la tumeur. Ils disposent maintenant de collimateurs multilames qui sont commandés par ordinateur grâce aux images fournies par le scanner.

## Traitement des cancers localisés

Cette technique de RC3D, pratiquée dans un nombre encore limité d'hôpitaux, concerne des cancers localisés pour lesquels une augmentation de la dose totale et une réduction de l'irradiation des tissus sains présentent un avantage. Il s'agit des tumeurs de la prostate, du système nerveux central et des voies digestives et aériennes supérieures, des tumeurs thoraciques et de certaines tumeurs intra-abdominales. Avec l'introduction de la modulation d'intensité, c'est « un bou-

**L'imagerie médicale apparaît désormais comme un acteur majeur de la lutte contre le cancer, et le manque d'équipement en France pose donc problème.**

### INSPIRÉE PAR L'INDUSTRIE AUTOMOBILE

**A**ux Etats-Unis, le CyberKnife fait de plus en plus parler de lui. Il s'agit d'un accélérateur de particules monté sur un bras robotisé issu de l'industrie automobile. Globalement, « il n'y a là rien de révolutionnaire », souligne Philippe Giraud, si ce n'est qu'on peut déplacer la source de rayons tout autour du patient et multiplier ainsi,

presque à l'infini, les points d'entrée. Parmi les propositions similaires, l'utilisation d'un robot déterminant en temps réel le volume de la cible, grâce à des détecteurs infrarouges et à des tubes à rayons X, est la plus séduisante. Reste enfin la tomothérapie qui, grâce à la modulation d'intensité en bandes très étroites, « permet de traiter

le patient en tranches, comme on le fait en imagerie médicale avec le scanner », explique Philippe Giraud. Mais toutes ces innovations sont très gourmandes en temps, en personnel et en formation. Il faudra donc faire preuve de patience avant qu'elles puissent être utilisées de façon standardisée.

leverement technique et conceptuel » que les radiothérapeutes doivent aborder. Jusqu'à présent, les normes exigeaient moins de 3% de variation d'intensité au sein d'un même faisceau. Mais grâce aux collimateurs dynamiques, « il est désormais possible de faire varier précisément et rapidement cette intensité, de sorte que des tumeurs concaves peuvent être ciblées », explique Philippe Giraud, radiothérapeute à l'Institut Curie. Une technique particulièrement intéressante dans le cadre du cancer de la prostate, puisque, avec une précision de deux millimètres, elle permet d'épargner au mieux le rectum et la vessie tout en augmentant les doses d'irradiation. Depuis l'été dernier, l'Institut Curie propose la RC3D avec modulation d'intensité pour certains cas de cancers de la prostate ou de la sphère ORL. Elle compte l'étendre l'année prochaine aux traitements des cancers du sein et du poumon. Il y a un mois, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) a publié un rapport concluant que le RC3D n'avait pas encore fait ses preuves par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Si l'ANAES reconnaît qu'à dose égale, la RC3D se distingue par « ses avantages en termes de précision et de maîtrise possible du traitement », elle estime que l'augmentation des doses d'irradiation doit rester du domaine de la recherche, plaidant pour une meilleure évaluation des bénéfices-risques ainsi que pour une étude coût-efficacité. Mais, comme le rappelle Philippe Giraud, au même moment, outre-Atlantique, à l'occasion du grand rassemblement annuel de la radiothérapie (ASTRO, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Salt Lake City, Utah), plusieurs études ont été présentées indiquant l'absence de risque et même le bénéfice apporté par l'augmentation des doses d'irradiation grâce à la RC3D, notam-

ment dans le cadre du cancer de la prostate. «Les conclusions de l'ANAES prennent le risque de démotiver des radiothérapeutes qui ont investi beaucoup de temps pour rendre plus précise, plus efficace et moins toxique leur radiothérapie. Elles ne vont pas vraiment non plus dans le sens du plan cancer, qui prévoit une "remise à niveau" d'un parc de radiothérapie français qui en avait parfois bien besoin», conclut Philippe Giraud, qui espère une révision de ces conclusions. Dans le cadre des tumeurs thoraciques, la prise en compte des mouvements respiratoires du patient lors du traitement a toujours été une préoccupation majeure. Avec le développement de la RC3D, c'est même devenu un point critique.

### Un nouveau type d'experts arrive : les dosimétristes

Deux méthodes ont alors été mises au point. La première consiste à bloquer la respiration du patient, le plus souvent à l'inspiration, au moment de l'irradiation. Ce blocage peut être actif, grâce à un appareillage, ou volontaire, c'est-à-dire déclenché directement par le patient, qui porte alors des lunettes dotées d'un écran où des informations lui sont délivrées. L'Institut Curie, l'Institut Sainte-Catherine (Avignon) et le centre Léon-Bérard (Lyon) proposent d'ores et déjà cette technique pour traiter certains cancers du poumon et du sein. L'autre approche est pilotée par un ordinateur, à l'aide d'une caméra numérique et d'un repère doté de réflecteurs que l'on pose sur l'abdomen du patient. Si cette technique allonge la durée de la séance, elle a pour avantage de laisser un choix très large du moment pour traiter la tumeur : inspiration pour le poumon et le sein, expiration pour le foie et le rein. Au début novembre, l'Institut Curie a inauguré cette technique en France. L'acquisition des données pour toutes ces nouvelles radiothérapies reste une étape critique. L'imagerie médicale est désormais un acteur majeur de la lutte contre le cancer, et le manque d'équipement en France pose donc problème. A ces difficultés s'ajoute la nécessité de former du personnel. « Avec la modulation d'intensité, on a besoin d'un nouveau type d'experts : les dosimétristes. Initialement, ce sont des manipulateurs ayant acquis des connaissances en anatomie et en physique. Il faut désormais mettre en place de véritables formations pour eux », analyse Philippe Giraud. Après plus d'un siècle d'évolution, la radiothérapie est devenue une affaire de multidisciplinarité. ■ ÉMILIE GILLET

#### POUR EN SAVOIR PLUS

Rapport de l'ANAES : [www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/RA\\_LILF-5S7EDR/\\$File/Radio\\_conformat\\_%203D\\_Rap.pdf?OpenElement](http://www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/RA_LILF-5S7EDR/$File/Radio_conformat_%203D_Rap.pdf?OpenElement)

#### ANTIGENICS

La société a surpris la place, lundi dernier, en annonçant que les essais cliniques de phase III menés sur son vaccin anticancer contre le cancer du poumon, l'Oncophage, pourraient reprendre. Au début septembre, la FDA, souhaitant obtenir de plus amples informations techniques sur le produit, avait demandé la suspension des essais en cours. La nouvelle a fait grimper les cours de près de 21 %, l'action du new-yorkais clôturant, lundi soir, à 11,64 dollars sur le Nasdaq. La surprise a été de taille, car de nombreux spécialistes du secteur s'attendaient à un report bien plus long des essais...

#### PRAECIS PHARMACEUTICALS

Après une excellente année boursière (avec une progression de 134 % depuis janvier), l'action Praecis Pharmaceuticals a de nouveau fortement rebondi jeudi, gagnant 13 %, à 7,6 dollars, sur le Nasdaq. A l'origine de cette envolée : l'enregistrement de son traitement du cancer de la prostate, le Plenaxis. Ce dernier sera le premier antagoniste (Gn-RH) disponible en formulation dépôt ; il sera indiqué dans les traitements palliatifs chez les hommes souffrant d'un cancer de la prostate avancé. La société travaille aussi dans les domaines de l'Alzheimer, du lymphome non hodgkinien et de l'endométriose, en phase clinique, et de l'arthrite rhumatoïde et du sida.

#### ILS BOUGENT

##### ■ VECTRON THERAPEUTICS

Deux nominations au sein de la société allemande de développement de thérapeutiques anticancéreuses : **PETRA WUELFROTH** au poste de P-DG et **AXEL LEIMER** au poste de directeur des affaires. Tous deux siégeront au comité exécutif. La première a fondé International Pharma Consulting, le second est expert dans les domaines de la finance et de l'industrie biotechnologique.

##### ■ PITTSBURGH LIFE SCIENCE GREENHOUSE

**DOROS PLATIKA** est nommé P-DG de l'incubateur américain spécialisé dans la R&D des sciences de la vie. Il succède à **DONALD SMITH**, qui a assuré l'intérim depuis le départ de **DENNIS YABLONSKY**.

Dans le « Journal of the National Cancer Institute » (3 décembre), des chercheurs américains suggèrent qu'il serait intéressant, pour prévenir l'apparition de cancers, de cibler certains changements épigénétiques (ou altérations de l'expression des gènes) qui surviennent dans des tissus à haut risque tels que la prostate ou le rectum. Ils examinent l'intérêt d'utiliser des inhibiteurs d'ADN méthyltransférases.

La tolérance au virus du sida observée dans une partie de la population, nommée « les exposés non infectés », serait conférée par les cellules NK (Natural Killers). Les chercheurs de l'Institut Pasteur à l'origine de cette découverte souhaitent caractériser ces mécanismes de résistance. (« Journal of Immunology », 1<sup>er</sup> décembre)

Le croisement d'une herbe de pâturage et de blé a rendu ce dernier plus résistant au champignon toxique *Fusarium graminearum*. Comme le gène de résistance identifié est sur un chromosome différent des autres gènes de résistance connus dans le blé, les chercheurs américains comptent créer, sans recours à la transgénèse, une variété qui contiendrait plusieurs gènes de résistance au *Fusarium*. (« Theoretical and Applied Genetics », décembre)

Le projet Helix de l'Inria (Lyon et Grenoble) et le groupe SwissProt de l'Institut suisse de bio-informatique (Genève) se sont associés, en 2001, pour analyser des protéomes bactériens et extraire, à partir de textes, des informations sur les protéines et leurs fonctions. Les outils d'aide à l'annotation issus de cette collaboration sont décrits dans leur rapport d'activité, publié en octobre.

# La biologie intégrative décrypte le cancer du sein

**Des chercheurs français viennent de confirmer, in vitro, un modèle biologique de cancer du sein préalablement élaboré in silico.**

C'est en combinant la biologie intégrative et la biologie moléculaire classique, que les chercheurs sont parvenus à modéliser les mécanismes impliqués dans le cancer du sein induit par la mutation Ha-ras. La modélisation consiste à collecter un maximum d'informations, issues des bases de données publiques. Puis il faut analyser et structurer ces informations, grâce à des outils informatiques, afin de réaliser une cartographie dynamique des mécanismes intracellulaires associés à la pathologie. En parallèle, la biologie moléculaire permet d'identifier les gènes dont l'expression est anormale dans le contexte pathologique. Les gènes ainsi identifiés représentent alors une image en filigrane des mécanismes affectés.

## Restaurer l'apoptose

Ces procédés ont permis à l'équipe de François Iris, du laboratoire d'ingénierie, biotechnologies et santé (LIBS) de l'Ecole centrale de Paris, de produire un modèle théorique du cancer du sein. Ce modèle a été testé en aveugle et validé par trois laboratoires indépendants : le CEPH (Centre d'étude du polymorphisme humain), l'unité Inserm 553 à l'hôpital Saint-Louis et le laboratoire du Pr Lacave à l'hôpital Tenon. Ces travaux, présentés, le 19 novembre 2003, au colloque Bionorth à Ottawa (Canada), le seront également, les 16 et 17 mars 2004, au Medec (salon de la médecine) à Paris. La mutation Ha-ras, décrite par le modèle, inhibe la farnésylation de la protéine, provoque son mauvais routage dans la cellule. Ras devient alors un activateur permanent d'une voie de signalisation intracellulaire à laquelle il n'était pas destiné. Une telle dérégulation entraîne une cascade de réactions. Ainsi, l'augmentation des concentrations de calcium intracellulaire induit des changements de structure et de composition du cytosquelette. Cela entraîne la modification fonctionnelle de nombreuses voies de

signalisation internes ainsi que l'altération des mécanismes de transport intracellulaires. A leur tour, ces changements provoquent des incohérences dans l'expression de gènes : l'inhibition des mécanismes de contrôle de la réplication cellulaire et de l'apoptose ; des altérations majeures dans les interactions cellulaires (les cellules mutées sécrètent des enzymes qui détruisent le substrat fibreux qui les entourent, induisant la rupture des contacts intercellulaires). Enfin, les cellules se reproduisent de façon anarchique et peuvent former des métastases. Cette modélisation permet d'expliquer l'échec actuel des anti-farnesyl-transférases (qui présupposent une voie d'activation différente de celle empruntée par la protéine ras mutée), mais offre de nouveaux modes d'intervention. En effet, les chercheurs ont déduit du modèle l'hypothèse qu'en agissant sur trois voies de signalisation particulières, avec des molécules précises, il serait possible de restaurer spécifiquement le mécanisme d'apoptose des cellules cancéreuses. C'est ce qui a été testé in vitro en traitant des cellules cancéreuses invasives, porteuses de ras mutées par des molécules bien connues mais jamais utilisées à ce jour à cet effet (A23187 et db-cAMP, entre autres). Les résultats obtenus vérifient l'hypothèse : après traitement, les cellules cancéreuses invasives meurent par apoptose, alors que des cellules précancéreuses non invasives ne meurent pas. On voit que ces modèles théoriques aident à identifier de meilleures cibles thérapeutiques. Ils font aussi découvrir de nouvelles applications de molécules existantes. Ces procédés offrent un gain de temps, et donc d'argent, considérable pour le développement de médicaments. ■

MURIELLE VIGNEAU-HERMELIN

## POUR EN SAVOIR PLUS

« Nucleic Acids Research »,  
2003, vol. 31, n° 19 5789-5804  
[www.centrale-sante.net](http://www.centrale-sante.net)  
[www.bionorth.ca](http://www.bionorth.ca)

## Sindbis, un nouveau type de vecteur viral

Contrairement aux outils existants, les vecteurs viraux Sindbis auraient la capacité d'infecter les cellules tumorales de manière systémique et spécifique, affirment des chercheurs de l'université de New York (New York). Plusieurs éléments expliquent ce phénomène. Sindbis est un virus transmis par les moustiques et transporté, dans l'organisme humain, via la circulation sanguine où il présente une durée de vie relativement longue. Par ailleurs, les récepteurs cellulaires auxquels se fixe ce virus, les LAMR, sont hautement exprimés dans les cancers, notamment les invasifs. Enfin, dernier avantage de ce vecteur : il provoque l'apoptose cellulaire sans qu'aucun gène cytotoxique n'ait été inséré. Dans « Nature Biotechnology » (on line, 30 novembre), les chercheurs new-yorkais montrent, chez la souris, que ces vecteurs, injectés par voie intrapéritonéale, peuvent atteindre et détruire des tumeurs subcutanées, pancréatiques, pulmonaires et spontanées, sans affecter les cellules normales. Ils suggèrent que Sindbis pourrait aussi être utilisé pour la détection de tumeurs métastatiques.

## Tri de cellules en trois dimensions

Un système de tri optique, décrit dans « Nature » (27 novembre), pourrait offrir des perspectives intéressantes pour le développement de systèmes microfluidiques, tels que les laboratoires sur puce. Ce prototype, développé par des chercheurs anglais, est constitué d'un réseau optique tridimensionnel interconnecté à travers lequel les particules à trier, qui peuvent être de nature biologique ou non, sont dirigées. Le tri est réalisé à travers les trois dimensions du flux et se fait soit en fonction de la taille des particules soit en fonction de leur indice de réfraction, selon la configuration du réseau. Des essais réalisés avec des microcapsules chargées de médicaments ont montré que le taux de séparation avoisinait les 100 %. Selon les chercheurs, l'aspect tridimensionnel de cet outil, sa simplicité d'utilisation, son faible coût et sa capacité à trier un grand nombre de matières différentes en font un outil de choix pour de multiples applications, notamment pour remplacer la technique de tri cellulaire FACS (Fluorescence-Activated Cell Sorting), qui nécessite le recours à la fluorescence.

## Une matrice pour régénérer la cornée

L'efficacité d'une transplantation de cornée est souvent limitée par un défaut de régénération du tissu nerveux. Pour contourner ce problème, des chercheurs canadiens et allemands, et le japonais Santen Pharmaceutical (Ikoma-Shi), ont construit une matrice extracellulaire biosynthétique composée de collagène hydraté et d'un polymère synthétique (N-isopropylacrylamide) qui présente des propriétés optiques, biomécaniques et une courbure adéquates pour le remplacement de greffes de cornée. D'après leurs travaux, la transplantation de cette matrice chez des cochons provoque la croissance d'un épithélium stratifié et la régénération de cellules nerveuses au bout de trois semaines seulement, soit bien plus tôt que dans le cas d'une greffe classique. Selon les chercheurs, cette matrice pourrait servir, de façon plus générale, en médecine régénératrice, dans tous les cas où la régénération du tissu nerveux est nécessaire. (« PNAS » on line, semaine du 1<sup>er</sup> ou du 8 décembre)

## Accroître la tolérance à la salinité

La salinité des sols est l'un des problèmes majeurs auxquels est confrontée l'agriculture indienne. Les initiatives qui visent à réduire cette salinité ou à accroître la résistance des plantes sont donc nombreuses. Des chercheurs indiens viennent de montrer qu'une modification de la voie de signalisation de la glyoxalase augmente la tolérance au NaCl sans affecter le rendement. En effet, des plants de tabac dans lesquels les gènes gly I et gly II ont été surexprimés présentent, par rapport aux plants sauvages, une plus forte accumulation des ions Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> dans les feuilles âgées et une présence négligeable de sodium dans les graines. Ces végétaux ont un rendement normal dans des conditions de culture classiques, et réduit d'à peine 5 % quand ils poussent avec 200 millimolaires de sel. (« PNAS » on line, 24 novembre)

Après avoir activé la voie de signalisation Notch chez des souris âgées, des chercheurs américains ont observé que les muscles des animaux retrouvaient leurs propriétés régénératrices. (« Science », 28 novembre)

Des cellules souches aux caractéristiques altérées ont été observées dans des tumeurs cérébrales d'enfants. Cette découverte pourrait conduire au développement de traitements spécifiques ciblant ces cellules particulières. (« PNAS », 9 décembre)

Les quelques traces d'ADN retrouvées sur l'ivoire d'éléphant seraient suffisantes pour la réalisation de tests génétiques. Des chercheurs américains soulignent, dans « Conservation Biology » (décembre), l'intérêt de recourir à ce type de tests pour déterminer l'origine de l'ivoire et ainsi mieux orienter la lutte contre ce trafic.

Pour régénérer les condyles de la mandibule dans les cas de dégénérescence, des chercheurs américains ont encapsulé, dans un gel modelé aux formes souhaitées, des cellules souches mésenchymateuses de rats différenciées in vitro. Huit semaines après leur transplantation sur des souris, la néoformation de condyles a été observée. (« Journal of Dental Research », décembre)

Le Centre commun de recherche de la Commission européenne (JRC) a publié un rapport sur la qualité des services de tests génétiques en Europe. Celui-ci propose des mesures d'amélioration, incluant la création d'une base de données européenne des centres d'essais génétiques et le développement d'une gamme commune de matériel certifié.

## LES LIENS DE LA SEMAINE

### www.inra-transfert.fr

Anciennement connue sous le nom d'Agronomie, transfert et innovation (ATI), Inra Transfert, filiale de l'Inra, s'intéresse particulièrement aux unités de recherche de l'Inra et des établissements d'enseignement supérieur d'agronomie. Grâce à une équipe de scientifiques, juristes, chercheurs, ingénieurs et techniciens, elle assure le transfert

technologique des résultats en recherche agronomique, aide à la création d'entreprise et soutient des programmes de « pré-valorisation » en agroalimentaire, environnement, biotechnologie, santé animale, production et génétique animale et végétale. Le site informe sur les innovations des laboratoires de l'Inra, la recherche de partenaires, donne des nouvelles du secteur, etc.

### www.bioinformatics.vg

Bio-informatique, biologie moléculaire, médecine: telle est l'orientation de ce portail intitulé MolBiol.Net, principalement réservé aux acteurs scientifiques de ces domaines. Ils y trouveront une pléthore d'informations sur le séquençage, la génomique, le transcriptome, les protéines, la génétique, la bio-informatique; le tout sous forme de liens,

de forums de discussion et de bases de données. Ils pourront mettre en ligne des sites intéressants, acheter des ouvrages spécialisés à la librairie électronique, consulter les offres d'emploi, s'informer sur les cours et les conférences ainsi que sur les dernières nouvelles de la biotechnologie. Une gigantesque toile, constamment étoffée par des spécialistes...

## RENDEZ-VOUS

• « Virus et cancer: les liaisons dangereuses », débat grand public proposé par l'Institut Pasteur, le 9 décembre à Paris, animé par Françoise Thierry, spécialiste en expression génétique et maladies, traitera du papillomavirus humain de type 18 (HPV18) associé au développement du cancer de la muqueuse ano-génitale et de perturbations biologiques cellulaires.  
Contact: Institut Pasteur  
Tél.: 01 45 68 80 00  
Site internet: www.pasteur.fr/externe.html

• Le CNRS organise un colloque, les 11 et 12 décembre à Paris. « Modélisation et simulation en biologie structurale » et « Protéomique et génie des protéines » constitueront les deux parties de ce rendez-vous de bio-informatique, où biologistes, chimistes, informaticiens et physiologistes sont attendus.  
Contact: Programme « protéomique et génie des protéines »  
Tél.: 01 49 58 38 29  
Email: Karine.Gay@dr3.cnrs.fr  
Site internet: www.cnrs.fr/SDV/colloquebioinformatique.rtf

• Nanotechnologies et nanosciences en Europe seront le thème de l'EuroNanoForum 2003, organisé, du 9 au 12 décembre, à Trieste (Italie). A l'ordre du jour: situation actuelle du domaine, discussions, partage d'expériences, contexte européen de la recherche, élargissement international, 6<sup>e</sup> programme cadre.  
Contact: EuroNanoForum  
Tél.: 39 040 9381469  
Email: info@euronanoforum2003.org  
Site internet: www.euronanoforum2003.org/index\_en.php

• Rencontres entre acteurs européens de la bio-entreprise et de la finance, à l'occasion de « Biotech & Finance Forum », à Barcelone, les 16 et 17 décembre. Evénement à l'initiative de Europe Unlimited, de la Commission européenne et d'EuropaBio, et soutenu par BioVision, France Biotech, Génopole d'Evry et Medicon Valley Academy.  
Contact: Medicon Valley Academy  
Tél.: 45 33 29 10 40  
Email: lh@mva.org  
Site internet: www.mva.org/composite-768.htm

## FINANCEMENT

### Frilosité persistante

Les fonds communs de placement à l'innovation (FCPI) vont représenter pas moins des deux tiers du financement des entreprises de croissance, d'après l'enquête de Chausson Finance sur le premier semestre 2003. La période n'a jamais été aussi défavorable pour les nouveaux investissements, les deuxièmes tours absorbant plus des trois quarts des montants (148 millions d'euros). Un total de 213 millions d'euros ont été investis durant ce semestre (-21% par rapport à la même période en 2002). Les logiciels et les biotechnologies comptent pour les deux tiers du total et sont maintenant à égalité. L'internet est encore en baisse. Les gros tours de table sont aussi en diminution. On ne sait pas encore comment va se finir l'année pour les FCPI, mais les fonds levés pourraient être inférieurs à 400 millions d'euros, contre 480 millions en 2002.

## BIOTECH.INFO

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

Prix de l'abonnement 2003, France, 1 an (44 numéros): 565 € TTC, 6 mois (22 numéros): 298 € TTC (TVA 2,10 %). Étranger: nous consulter  
Service abonnements: 41 30 - Fax: 41 34 - Petites annonces: Georges Marécaux: 41 57.

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

Groupe Industrie Services Info: Président: Philippe Clerget.

Dépôt légal 4<sup>e</sup> trimestre 2003 - Éditeur: Groupe Industrie Services Info (principal actionnaire: Approvia GUN), S.A. au capital de 1 057 080 euros. Siège social: 12-14 rue Médéric 75017 Paris. 309 395 820 RCS Paris.

Directeur de la publication: Philippe Clerget. Imprimé par Duplprint, 2, rue Descartes 95330 Domont. Commission Paritaire des Publications et Agences de Presse: 0601 I 78859. N° ISSN: 1294-2537.

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



# BIOTECH.INFO BULLETIN D'ABONNEMENT PROFESSIONNEL

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

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

- 1 an : 44 numéros au prix de 565 € TTC\*  
 6 mois : 22 numéros au prix de 298 € TTC\*  
Tarif spécial Recherche Publique - Universitaires  
 1 an : 44 numéros au prix de 335 € TTC\*

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

Je préfère régler à réception de facture.

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

\*TVA 2,1%  
Offre valable en France métropolitaine jusqu'au 31/12/03.  
Pour l'étranger, nous appeler au 33 1 56 79 41 30.

SOCIÉTÉ \_\_\_\_\_

NOM \_\_\_\_\_

PRÉNOM \_\_\_\_\_

FONCTION \_\_\_\_\_

SERVICE \_\_\_\_\_

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

CODE POSTAL \_\_\_\_\_ VILLE \_\_\_\_\_

E-MAIL \_\_\_\_\_

TÉL. ( ) \_\_\_\_\_ FAX ( ) \_\_\_\_\_

Les informations demandées ici sont indispensables au traitement de votre abonnement. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 06/01/78, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, les rectifier et vous opposer à leur transmission éventuelle en écrivant au Service Diffusion.

L'imputation des frais d'abonnement au budget de formation permanente de votre entreprise est possible sous réserve des conditions édictées par la circulaire 471 du 17/08/89 dont, sur demande, une copie peut être mise à votre disposition.