

EDITO

Pharmacogénomique, les risques juridiques

La mise en place de la médecine personnalisée pourrait être freinée par les risques judiciaires, notamment en matière de responsabilité civile.

Certes les États-Unis sont un pays très « judiciaire ». Cette particularité, ces excès pourrait-on dire, donnent une vision des risques spécifiques liés à la médecine personnalisée. Les effets secondaires des médicaments provoquent des centaines de milliers de décès dans le monde, des chiffres qui pourraient être revus à la baisse grâce aux tests génétiques.

DANS LA PRATIQUE QUOTIDIENNE

Déjà des patients victimes des effets secondaires vont déclencher de plus en plus de procès arguant du fait qu'ils présentent un polymorphisme ou un biomarqueur indiquant leur susceptibilité au médicament, et que cette connaissance aurait dû permettre d'identifier cette sensibilité pour changer le traitement, selon Gary Marchant de l'Université de droit Sandra Day O'Connor en Arizona.

Toutes ces questions seront au cœur du congrès du 2 mars prochain, « Personalized medicine & molecular diagnostic », organisé par cette université. L'intégration de la médecine personnalisée dans la pratique clinique quotidienne pose en effet des questions importantes. Citons [Suite p.2](#)

SOMMAIRE

SOCIÉTÉ ÉMERGENTE	Page 3
ImmunID, tout le répertoire immunitaire	
MALADIES TROPICALES	Pages 4-5
Bientôt un traitement contre la dengue ?	
TECHNOLOGIE	Page 6
Lyophiliser les protéines	
EN BREF	
Movetis : 1 ^{er} tour à 40 millions d'euros	Page 1
2006, une sombre année selon le Leem	Page 2
Tester la toxicité des nanotubes de carbone	Page 7
BOURSE ET ILS BOUGENT	Page 5
INTERNET, RENDEZ-VOUS, ÉTUDE	Page 8

ACTUALITÉS

Movetis : 1^{er} tour à 49 millions d'euros

Le belge Movetis NV vient de lever 49 millions d'euros dans un premier tour mené par Sofinnova Partners et Life Sciences Partners. La société se base sur un portefeuille de produits sous licence de Janssen Pharmaceutica NV (Belgique) et d'Ortho-McNeil Pharmaceutical (États-Unis). Movetis va utiliser les fonds pour achever la phase III d'un composé, continuer le développement clinique de trois autres produits et en faire passer d'autres en clinique. Le produit le plus avancé cible la constipation chronique, d'autres les ascites - des accumulations de fluides dans l'abdomen liée à la cirrhose du foie -, la régurgitation pédiatrique, la gastroparésie diabétique et des formes plus sévères de dyspepsie. Selon le président de Movetis, rares sont les entreprises qualifiées dans la motilité intestinale. HG

Genentech, encore mieux que prévu

Le chiffre d'affaires non audité de Genentech a progressé de 42 % au dernier trimestre 2006 à 2,2 milliards de dollars. Les ventes du Lucentis (ranibizumab), lancé en juin dernier contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme humide, se font en partenariat avec Novartis, et atteignent 217 millions de dollars. Les ventes américaines du Rituxan (rituximab), co-marketé avec Biogen Idec, contre le lymphome non hodgkinien et l'arthrite rhumatoïde, ont progressé de 16 % à 560 millions. L'Avastin (bevacizumab) contre le cancer colorectal a grimpé de 36 % à 359 millions de dollars, et l'Herceptin (trastuzumab), contre le cancer du sein, a progressé de 29 % à 322 millions. Pour l'année, Genentech annonce un bénéfice par action de 2,23 dollars, soit 0,06 de plus que les prévisions boursières et en hausse de 74 % par rapport à 2005. Au total, le chiffre d'affaires passe à 7,6 milliards de dollars soit une croissance de 39 %. Les experts attendent un bénéfice par action de 2,69 dollars en 2007. HG

AstraZeneca et Bristol-Myers Squibb ensemble contre le diabète

AstraZeneca et BMS vont développer ensemble deux produits contre le diabète de type 2, tous deux découverts par BMS. Le Saxagliptin, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4, se situe en phase III, et son dossier devrait être déposé à la FDA début 2008. Le deuxième produit, le Dapaglifozin est un inhibiteur du cotransporteur-2 de sodium-glucose. L'accord porte sur le monde entier, hors Japon. Il inclut un paiement initial de 100 millions de dollars pour BMS. De 2007 à 2009, AstraZeneca financera la majorité des coûts de développement. Ces coûts seront ensuite partagés de façon égale. BMS recevra aussi des paiements supplémentaires au fil des étapes réglementaires. Sur le plan de la commercialisation, des milestones jusqu'à 300 millions par produit sont possibles. Les deux groupes vont développer ensemble les stratégies marketing et clinique. Après le lancement, ils partageront les frais de commercialisation et les bénéfices et pertes. BMS sera chargé de la fabrication des deux produits. HG

Euroscreen SA, spécialisée dans les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) annonce la vente à PerkinElmer Inc. (NYSE: PKI) de sa filiale Euroscreen Products SA, pour un montant de 14 millions d'euros. Euroscreen Products SA est en charge de la commercialisation des lignées recombinantes ainsi que de la technologie de criblage AequoScreen.

Monsanto et Divergence (États-Unis, Saint Louis) allongent d'un an leur collaboration pour développer du soja résistant aux nématodes, d'autant qu'une étape déterminante de recherche a été franchie avec succès. Les deux sociétés avaient commencé leur programme en 2004.

Le japonais Immunobiological Laboratories Co., Ltd. cède à Intellectual Neurosciences (NY) les droits de fabrication, de développement et de commercialisation d'anticorps humanisés spécifiques des bêta-amyloïdes pour le traitement d'Alzheimer. Ces derniers solubiliseraient les plaques.

Stallergenes (Antony, France) et le canadien Paladin viennent de signer un accord de promotion et de distribution pour Oralair, les comprimés sublinguaux du français pour l'immunothérapie à base d'extraits d'allergènes. Le produit Oralair Grasses sera soumis à l'homologation au Canada en 2007.

Novartis a cédé les droits exclusifs mondiaux de son inhibiteur de polymérisation de microtubules à la société californienne de dermatologie Kythera. Le produit vient d'achever un essai clinique. Kythera devrait développer le produit comme traitement topique de la kératose actinique.

ACTUALITÉS

2006, une sombre année selon le Leem

Lors de ses vœux à la presse, le président du Leem Christian Lajoux, a répété que les ventes de médicaments remboursables avaient stagné en 2006, alors que les taux de croissance habituels étaient de 5 à 6 %. Et selon lui, 2007 pourrait être pire. Néanmoins, et malgré la baisse organisée du CA de près de 2 milliards d'euros, les laboratoires devraient tout de même présenter des profits supérieurs à 10 % en 2006. Le syndicat des entreprises du médicament considère que l'État fait de leur produit une « variable d'ajustement » alors qu'il fournira 65 % des économies réalisables en 2007, et ne comptera que pour 20 % des dépenses de santé. Les volumes ont par ailleurs baissé de 6,4 % en 2006, « avec des conséquences pour les sites industriels » précise Christian Lajoux. Les décisions étatiques sont brutales, avec notamment la lettre d'orientation au CEPS demandant une cohérence des prix, c'est à dire leur baisse pour les médicaments sous brevet, ou l'annonce d'un accord entre l'Uncam et les pharmaciens demandant un nouvel objectif de pénétration des génériques de 75 %. Surtout, Christian Lajoux regrette que les syndicats professionnels ne soient pas consultés. Mais le Leem estime qu'il n'y a pas d'alternative au dialogue et l'accord cadre avec le ministère de la Santé a été signé. L'organisation vient de publier un Manifeste des entreprises du médicament pour l'avenir de la France : « Le médicament, un atout pour la France, ne passons pas à côté ». HG

À Orléans, une pépinière biotech.

La Pépinière du Moulin, située au sud de l'agglomération Orléans-Val de Loire, sur la commune d'Olivet, propose aux créateurs d'entreprises 1 200 m² de bureaux et laboratoires, au cœur du pôle de compétitivité « Cosmétiques, sciences de la beauté et du bien-être », et tout près de grands centres de recherche. Plusieurs sociétés sont déjà candidates : BioChemics Consulting, en bioinformatique, Nuclosyn en chimie organique, et ABO Wind, usines d'énergie biomasse et fermes éoliennes. Mais l'activité biotech. domine. HG

EDITO (suite de la page 1)

PHARMACOGÉNOMIQUE, RISQUES JURIDIQUES

par exemple l'incertitude quant à la validité des données, les problèmes sociétaux sur l'utilisation potentielle de l'information génétique, et le facteur économique sur les coûts et les bénéfices de la pharmacogénomique.

Toutes ces questions pourraient bien ralentir l'arrivée de ces nouveaux concepts dans la médecine. Mais d'un autre côté, les risques suscités par le non-emploi de ces tests de pharmacogénomique pourraient les faire passer dans les mœurs.

SOS MÉDECINS

Certes les laboratoires pharmaceutiques, les assureurs dans le domaine de la santé, et même les pharmaciens risquent de voir leur responsabilité engagée. Mais ce sont les médecins qui sont les plus menacés, s'ils n'ont pas recommandé de test génétique avant de prescrire des produits qui pourraient nuire aux patients dotés de vulnérabilités spécifiques. Les praticiens vont se trouver au cœur d'une nouvelle forme de litiges, à la fois parce qu'ils n'ont pas les défenses juridiques dont bénéficient

les autres acteurs, et plus prosaïquement parce qu'ils n'ont pas été formés à la génétique. Et ils ont besoin de cette connaissance pour entrer dans le monde nouveau de la médecine personnalisée.

AVIS DE TEMPÊTE

Aux États-Unis déjà, des procès sont en cours contre des médecins qui n'ont pas recommandé de test génétique, ou qui s'ils l'ont fait, sont parfois suspectés de négliger la réalisation des tests, leur interprétation et leur communication.

Un laboratoire pharmaceutique a également été mis en cause pour ne pas avoir recommandé ou effectué certains tests. Sans doute au début les procès seront peu nombreux. Mais, selon l'étude de Gary Marchant, il suffirait d'un cas important, médiatisé, pour qu'une tempête de litiges se déclare, ce qui pourrait avoir d'énormes implications pour les personnes ou les structures attaquées. Il existe plusieurs défenses potentielles possibles, et il serait bon que tous les acteurs, du monde médical et juridique, se préparent à une nouvelle vague de procès. ■ HÉLÈNE GUYOT

ImmunID, tout le répertoire immunitaire

Le concept d'ImmunID : démocratiser l'analyse immunitaire, jusqu'ici réservée aux académiques et aux grands groupes. La société se développe dans le service et bientôt dans les kits de diagnostic.

« Voici quelques années, les sociétés de service et de diagnostic étaient peu visibles par les investisseurs, ce n'est plus le cas aujourd'hui », se réjouit Nicolas Pasqual, P-DG et co-fondateur avec Sébastien Weisbuch de la société grenobloise. À l'origine d'ImmunID, les travaux de ces deux chercheurs au CEA et les brevets qui en ont découlé. Le champ d'application clinique se situe dans les maladies infectieuses, l'immuno-déficiência, les cancers du sang... Il s'agit de développer des solutions d'immuno-surveillance, de rationaliser l'analyse des répertoires de cellules T comme marqueurs fonctionnels, et de diagnostiquer. ImmunID travaille sur l'exhaustivité du répertoire immunitaire, dont la chaîne alpha, la plus complexe.

« Par rapport aux approches existantes, notre plate-forme ImmunTraCkeR fait appel à l'ADNg (génomique), alors que les autres s'appuient sur les transcrits et le phénotype des cellules. La technologie d'ImmunID permet donc de distinguer une cellule active d'une cellule en division (mode clonal) », explique Nicolas Pasqual. L'atout industriel s'ajoute à l'atout scientifique car la société a pu développer la solution Easy'ID qui permet de stabiliser l'ADN pendant plusieurs années à température ambiante, ce qui facilite le recrutement d'échantillons à l'international. L'idée est d'aboutir à moyen terme à des tests de diagnostic robustes. Un partenariat est en cours avec le CEA et l'IRTSV. Objectif : miniaturiser ces tests pour les rendre accessibles au plus grand nombre. La plate-forme fonctionne déjà pour le suivi de la reconstruction immunitaire après greffe de moelle osseuse. La société vise l'industrie pharmaceutique, les sociétés de biotechnologies et les laboratoires académiques.

Créée en 2005, elle a reçu le soutien d'Oseo Rhône-Alpes et du Conseil Régional, de l'incubateur grenoblois Grain, de l'Adebag et de l'Arteb. Elle a été lauréate en 2005 dans la catégorie « création-développement », du

concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes.

« Actuellement, la R&D représente 90 % de notre activité. Nous avons donc obtenu le statut de Jeune entreprise innovante (JEI) et nous sommes agréés par le ministère pour faire des prestations de R&D », continue Nicolas Pasqual. À l'origine, les créateurs ont mis au pot de l'ordre de 200 000 euros. Ils ont atteint au total, avec l'obtention de divers prix, et en musclant le CA, près d'un million d'euros d'investissement. « Nous participons à plusieurs projets. Avec l'Association française contre les myopathies (AFM), nous travaillons sur les maladies rares auto-immunes, ce qui nous a amené à être intégrés dans un projet européen sur les maladies auto-immunes, telle que la myasthénie. Notre activité de prestation de service est en passe d'être homologuée ISO 9001 version 2000 et nous avons actuellement une grande réflexion sur l'optimisation des procédés ». ImmunID développe aussi des partenariats avec Lyon Biopôle et le Cancéropôle LARA, associant parfois les deux dans des recherches sur l'inféctiologie en cancérologie. ImmunID travaille également avec le centre Léon-Bérard, l'Université Paris-Sud et bien sûr, c'est historique, le CEA et l'Inserm.

« L'année 2007 s'annonce bien. Nous allons intensifier sensiblement notre présence sur nos marchés grâce au recrutement récent de Nadia Plantier, en tant que Directrice du "business development" et nous allons pouvoir entamer des discussions avec des investisseurs. » ■ HÉLÈNE GUYOT

FICHE D'IDENTITÉ

LIEU : Grenoble
CRÉATION : 2005
FINANCEMENT : créateurs, prix et CA : un million d'euros
SPÉCIALITÉ : analyse immunitaire
EFFECTIF : 10, bientôt 13 personnes
CONTACT : npasqual@immunid.com
WEB : www.immunid.com

EN BREF

Levée de fonds :

- le hollandais Prosenza (Leyde) lève 13,5 millions d'euros dans un tour de série A mené par Life Sciences Partners. La société a deux produits en pré-clinique à base de RNAi contre la myopathie de Duchenne.

Osi Pharmaceuticals (NY) vient de céder une licence mondiale exclusive à Eli Lilly pour développer et commercialiser son programme d'activateur de glucokinase pour le diabète de type 2. L'accord comprend le lead PSNO10, en phase I et d'autres produits en pré-clinique. Osi va recevoir un paiement initial de 25 millions d'euros et les milestones iraient jusqu'à 360 millions de dollars, sans compter les redevances.

Le suédois BioInvent vient de passer un accord avec Genentech sur l'anticorps Bi-204 pour traiter des maladies cardiovasculaires. BioInvent va recevoir 15 millions d'euros de paiement initial et est éligible pour 175 millions de milestones, Genentech commercialisera le produit aux États-Unis, et BioInvent dans les autres pays.

Le hollandais Qiagen, notamment fournisseur de solutions de préparation d'échantillons, et le californien Pathway Diagnostics annoncent un accord de commercialisation. Les clients pourront utiliser les plate-formes d'essais et d'échantillonnages de Qiagen avec les capacités de développement clinique et d'essais de Pathway Diagnostics.

Epidaurus Biotechnologie (Allemagne, Munich), spécialiste du service en pharmacogénétique, et le londonien Osmetech, du diagnostic, vont développer ensemble des systèmes de diagnostic et des produits de diagnostic moléculaire.

Bientôt un traitement contre la dengue

Pour la première fois, une équipe de chercheurs français, thaïlandais et britanniques est parvenue à élucider une partie des mécanismes pathologiques provoqués par le virus de la dengue.

Transmis par un petit moustique du genre *Aedes*, le virus de la dengue infecte de 60 à 100 millions de personnes chaque année dans le monde, selon les estimations de l'OMS. L'Asie est spécialement touchée mais la maladie sévit dans tous les pays tropicaux et son incidence est en constante augmentation, ce qui inquiète beaucoup les autorités de santé internationales. Il n'existe pas encore de traitement ni de vaccin contre cette maladie qui tue environ 20 000 personnes par an. Mais aujourd'hui, dirigés par Francisco Veas, du laboratoire « Maladies virales émergentes, immunologie virale et moléculaire » de Montpellier, des chercheurs de l'IRD, du CNRS et de l'Inserm, en collaboration avec une équipe de l'Université de Mahidol, à Bangkok en Thaïlande, et des scientifiques de la société britannique ImmunoClin, ont ouvert une piste thérapeutique fort prometteuse.

UNE FORME GRAVE QUI PROVOQUE UNE FUITE PLASMATIQUE

Autrefois appelée « grippe tropicale », la maladie se manifeste après deux à sept jours d'incubation, par l'apparition d'une forte fièvre souvent accompagnée de maux de tête, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires et d'une éruption cutanée ressemblant à celle de la rougeole. Dans la forme grave de la maladie, qui représente environ 1 % des cas de dengue dans le monde, la fièvre persiste et s'accompagne d'hémorragies multiples, notamment gastro-intestinales, cutanées et cérébrales, qui peuvent être mortelles. Cette forme grave de la dengue provoque d'abord une fuite plasmatique. Cette dernière peut conduire, ou non, à un choc qui provoque alors les hémorragies. Lors de l'infection, le virus met en place certains mécanismes qui sont à l'origine de l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins et provoquent la fuite du plasma hors de la circulation sanguine. Ce sont jus-

tement ces mécanismes que viennent en partie d'élucider les chercheurs.

DES ENZYMES EN CAUSE

Selon leurs résultats, l'augmentation de la perméabilité vasculaire repose sur l'action d'une série d'enzymes : les métalloprotéases. Ces dernières détruisent le ciment intercellulaire des parois vasculaires. Or, elles sont présentes dans l'organisme en faible quantité et interviennent normalement au cours du développement embryonnaire, des réparations tissulaires, ou dans le développement de certains cancers. Les scientifiques sont parvenus à montrer, *in vitro*, que lorsque les cellules dendritiques du système immunitaire sont infectées par le virus de la dengue, elles se mettent à produire davantage de métalloprotéases, conséquence de la réaction inflammatoire. Mieux encore : la quantité de métalloprotéases synthétisée est proportionnelle à la charge virale. Et l'on retrouve les enzymes dans le surnageant des cultures de cellules dendritiques infectées.

Pour y voir plus clair, les biologistes ont prélevé ledit surnageant et l'ont mis en présence de cultures de cellules endothéliales. Le tissu endothélial présente en effet plusieurs similitudes avec le tissu de la paroi des vaisseaux sanguins. Conséquence : ici aussi, le surnageant qui traverse les parois des cellules endothéliales est en plus grande quantité. Donc, ici encore, la présence de métalloprotéases a augmenté la perméabilité tissulaire. Ce résultat est bien à mettre au compte des métalloprotéases. Pour preuve : il suffit d'ajouter dans le surnageant de la culture cellulaire des inhibiteurs spécifiques de ces enzymes pour que la perméabilité du tissu redevienne normale.

TESTS ET OBSERVATIONS DIRECTES

En utilisant un microscope à fluorescence, les chercheurs ont pu observer en direct l'action de ces métalloprotéases, via le surnageant, sur les protéines du ciment intercellulaire. Conclusion : les enzymes détruisent les liaisons protéiques qui unissent les cellules entre elles de manière à former une paroi. De nouveau, leur action destructrice est annulée par des inhibiteurs spécifiques des métalloprotéases.

Pour tester leurs conclusions *in vivo* et vérifier leurs hypothèses, les biologistes ont injecté le surnageant qui contient les métalloprotéases à des souris. Ils avaient auparavant coloré en bleu le sang des rongeurs. Non seulement, la

C'est la première fois qu'on commence à comprendre les modifications pathologiques provoquées par le virus de la dengue.

lengue ?

fuite plasmatisique a pu être observée - donc les mécanismes de rupture vasculaire ont été reproduits - mais elle a aussi pu être arrêtée grâce aux inhibiteurs spécifiques des métalloprotéases.

EBOLA ET D'AUTRES VIRUS EN LIGNE DE MIRE

C'est la première fois qu'on commence à comprendre les modifications pathologiques provoquées par le virus de la dengue. Cette avancée majeure ouvre donc enfin des pistes thérapeutiques. En outre, la surproduction de métalloprotéases, qui résulte de la réaction inflammatoire consécutive à l'infection virale, n'apparaît pas propre au virus de la dengue. Quelques travaux montrent en effet que le mécanisme ici décrit pourrait constituer un modèle d'étude pour les autres fièvres hémorragiques virales provoquées par les virus de Marburg, d'Ebola, ou encore le Hanta virus. Or, comme pour la dengue, il n'existe aucun traitement pour ces maladies mortelles. Les résultats des chercheurs français, thaïlandais et britanniques, publiés en fin d'année dernière dans la revue *Embo*, sont donc fort prometteurs. Aujourd'hui, des essais cliniques sur l'action des inhibiteurs de métalloprotéases dans le cadre d'une infection par le virus de la dengue sont en cours de préparation. ■ GÉRALDINE MAGNAN

Pour en savoir plus : « Dengue-virus-infection dendritic cells trigger vascular leakage through metalloproteinase overproduction », *Embo Reports*, 2006, p. 1176-1181

LUTTER CONTRE LES MOUSTIQUES

Sans traitement, le seul moyen de prévenir l'épidémie reste la lutte contre les moustiques vecteurs du virus. Ces petits moustiques, diurnes, appartiennent au genre *Aedes*. Sous la houlette d'Alvaro Eiras, la biotech. Ecovec a mis au point un système baptisé « Monitoramento Inteligente da Dengue ». Le système veut mettre à disposition diverses informations sur les vecteurs de transmission. Il se compose de trois innovations technologiques : MosquiTrap, un piège pour les femelles enceintes de l'espèce *Aedes aegypti*, AtrAedes, un attractif de synthèse qui vise à attirer ces femelles, et Geo-Dengue, un logiciel qui réalise la transmission en temps réel des informations collectées par les chercheurs.

Dans la zone à surveiller, les pièges (MosquiTrap) - qui contiennent les attractifs de synthèse (AtrAedes) - sont placés en plusieurs points. Une équipe enregistre alors régulièrement le nombre de moustiques capturés dans chaque piège durant l'ensemble du cycle d'infestation de la dengue. Ces données sont ensuite mises à disposition sur Internet et peuvent être actualisées de façon quasi-instantanée. GM

BOURSE

↓ CELGENE

L'américain a perdu 2,45 dollars à 54,85 dollars mardi 9 janvier après l'annonce, par la société, que les bénéfices par action et les prévisions seraient en dessous des estimations de la bourse. Les experts attendaient 1,09 dollars et un CA de 1,4 milliard.

Celgene a donné ses résultats provisoires pour 2006, avec 890 millions de chiffre d'affaires, au lieu des 897 attendus, avec la Thalomid (thalidomide) pour l'érythème noueux lépreux et le myélome multiple, et 315 millions pour la Revlimid (lenalidomide) contre les syndromes myélodysplasiques et le myélome multiple réfractaire. Celgene prévoit en 2007 un dollar de bénéfice par action pour un chiffre d'affaires de 1,3 milliards de dollars. HG

↑ SEATTLE GENETICS

L'américain a gagné 1,27 dollar à 6,56 dollars (+ 24 %) à l'annonce de deux accords différents sur les anticorps. La société a cédé une licence mondiale exclusive à Genentech pour son anticorps monoclonal humanisé SGN-40, qui cible CD 40. Le produit est en phase II pour le lymphome à larges cellules B réfractaire et en phase I pour le myélome multiple réfractaire et la leucémie lymphocytaire chronique. Le paiement initial est de 60 millions d'euros et les milestones pourraient atteindre 800 millions d'euros. L'autre accord combine des conjugués de médicament à base d'anticorps (ADC) de Seattle Genetics avec des anticorps en pré-clinique du californien Agensys. Chacun devrait partager les coûts et les profits et il y aurait aussi des paiements d'étapes et des redevances. HG

ILS BOUGENT

MERCK-SERONO SA

Elmar Schnee est nommé directeur général et membre du Conseil exécutif de Merck KGaA, Olaf Klinger directeur financier et François Naef directeur administratif.

NEKTAR THERAPEUTICS

Howard W. Robin, ancien CEO de Sirna, acheté récemment par Merck & Co, est nommé CEO et président de la société; Robert Chess, à qui il succède, demeure président du Directoire.

Des chercheurs autrichiens et allemands viennent de montrer que la collectrine est un régulateur de protéines de transport impliqué dans le transport rénal des acides aminés. Cette protéine pourrait donc jouer un rôle dans différentes maladies rénales, diabètes et d'autres maladies liées à des pertes importantes de protéines dans les urines.

L'ADN conservé dans des os en cours de fossilisation se dégrade jusqu'à 50 fois plus lors du stockage dans un musée que lorsque ces os sont enfouis dans le sol. C'est ce que vient de démontrer l'équipe de paléogénétique de l'Institut Jacques Monod et du CNRS. Cette étude révèle que pour une meilleure réussite des analyses paléogénétiques, les ossements archéologiques et paléontologiques doivent être traités comme des échantillons biologiques pendant et après leur prélèvement. (« PNAS », 8 janvier)

Des chercheurs brésiliens ont réussi à séquencer le génome de la bactérie de la canne à sucre, *Gluconacetobacter diazotrophicus*.

Des chercheurs du Massachusetts General Hospital Cancer Center ont identifié un nouvel inhibiteur d'angiogénèse. Baptisé AZD2171, il réduit la taille des glioblastomes, des tumeurs cérébrales. De plus, il augmente le pouvoir thérapeutique d'autres traitements. (« Cancer Cell », janvier)

Une expression constante de la protéine Foxp3 est essentielle au maintien de l'identité et des caractères des cellules T régulatrices. Ces cellules T sont indispensables pour supprimer les maladies auto-immunes. (« Nature Immunology » online, 14 janvier)

Lyophiliser les protéines

L'Inra Paris-Grignon améliore le procédé de lyophilisation des protéines afin de garantir leur stabilité à long terme.

La lyophilisation, qui est utilisée sur des produits biologiques tels que les protéines ou certains vaccins, est un procédé onéreux et qui offre des performances variables. Mais elle reste la seule solution pour préserver des produits thermosensibles. Les molécules d'eau sont essentielles pour maintenir la protéine dans sa conformation native. L'élimination de l'eau pendant la lyophilisation limite les réactions de dégradation mais elle peut déstabiliser la conformation originale de la protéine qui risque alors de devenir inactive.

Des chercheurs de l'Inra appartenant à l'Unité mixte de recherche « Génie et microbiologie des procédés alimentaires », du département « Caractérisation et élaboration des produits issus de l'agriculture », ont donc travaillé sur un élément qui pourrait remplacer l'eau et jouer le rôle d'une molécule protectrice. Mais les molécules les plus efficaces constituent en général un frein à la productivité et à la maîtrise industrielle du procédé.

NE PLUS CHOISIR ENTRE STABILITÉ ET PRODUCTIVITÉ

Il est donc nécessaire de trouver des solutions pour résoudre l'équation stabilité / productivité. Une forte productivité peut nuire à la stabilité et cette dernière, si elle est trop élevée, peut compromettre la productivité. Normalement, la lyophilisation se déroule en trois étapes : congélation pour que l'eau contenue dans le produit se transforme en glace, puis sublimation pour faire passer directement l'eau solide à l'état gazeux ; la vapeur d'eau issue du produit est récupérée grâce à un piège dans lequel elle est enfermée et retransformée sous forme de glace. Enfin intervient la dessiccation secondaire qui consiste à supprimer l'eau captive du produit qui n'a pas été convertie en glace lors de l'étape de congélation.

Les chercheurs de l'Inra ont testé 32 associations de molécules sur deux protéines modèles, les toxines A et B, secrétées par la bactérie *Clostridium difficile*. Elles sont utilisées comme témoins

positifs dans les kits de diagnostic des infections par ce microorganisme.

L'étude a consisté à observer l'influence de ces formulations sur la stabilité à long terme des protéines et sur leur comportement physique. Résultats : l'ajout d'une molécule protectrice, comme les agents d'interface Tween 80 ou polyvinylpyrrolidone, s'est montré bénéfique pour la stabilité, en limitant leur absorption aux interfaces et / ou en favorisant le repliement lors de la réhydratation.

CONFÉRER AU PRODUIT UNE BONNE RÉSISTANCE MÉCANIQUE

Ces molécules à action protectrice spécifique ont été associées à une molécule conférant au produit une résistance mécanique lors du procédé, comme la glycine, ce qui a permis de proposer des cycles de lyophilisation courts et faciles à maîtriser industriellement sans compromettre la stabilité à long terme des protéines.

Mais comme chaque protéine a une structure unique, il est difficile d'affirmer l'efficacité totale de ces formules sur d'autres protéines. On ne peut donc pas facilement extrapoler les résultats d'une protéine à une autre. Parmi les formulations testées, trois ont été choisies pour leur efficacité et ont fait l'objet d'un dépôt de brevet.

Le but de la recherche était de rendre le procédé de lyophilisation plus sûr et plus facile à utiliser pour les industriels de la pharmacie. Les produits lyophilisés présentent en effet de nets avantages par rapport aux produits stabilisés par congélation : les coûts de stockage et de transport sont moins élevés et la réhydratation est instantanée.

L'équipe pense apporter d'autres améliorations pour permettre une homogénéité entre les produits ; on remarque en effet que les protéines ne réagissent pas de la même manière selon leur emplacement dans le lyophilisateur. Les travaux des chercheurs s'orientent maintenant sur l'étude de l'impact de l'étape de congélation sur la conduite du procédé de lyophilisation. ■ HÉLÈNE GUYOT

Tester la toxicité des nanotubes de carbone

Les nanotubes de carbone, formés de parois concentriques où les atomes de carbone sont organisés en réseaux d'hexagones, se trouvent dans les écrans plats, les pneumatiques, l'industrie automobile, les articles de sport... Leurs applications biomédicales, telles la vectorisation de médicaments ou l'imagerie, sont également de plus en plus nombreuses. Mais qu'en est-il de leur toxicité ? Des chercheurs de l'Université de Rice, à Houston, et du Texas M.D. Anderson Cancer Center, ont injecté des nanotubes directement dans la circulation sanguine d'animaux. L'analyse montre que les nanotubes suivent des voies d'élimination normales, via le foie puis le rein et n'ont aucun effet immédiat sur le comportement ou la santé. Reste cependant à étudier les effets à plus long terme (« Rice News », décembre 2006). Les Français viennent justement de s'y atteler, avec un programme de recherche sur trois ans. Une vingtaine de chercheurs de 4 laboratoires (CNRS, Inserm, Universités de Bordeaux et Toulouse), se sont associés pour étudier l'influence de ces nanotubes sur l'environnement et la santé humaine. Doté d'un budget de 300 000 euros et coordonné par Emmanuel Flahaut, du Centre inter-universitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux de Toulouse, le projet comporte trois volets. L'impact environnemental sera étudié avec des amphibiens. Pour les effets sur la santé humaine, les chercheurs examineront in vitro l'interaction des nanotubes de carbone avec les macrophages humains mais aussi in vivo, chez la souris, pour savoir si l'inhalation de nanotubes provoque des réactions inflammatoires. En mélangeant des nanotubes à du plasma et du sérum humain, Emmanuel Flahaut et ses collaborateurs de l'Université d'Oxford(2) ont déjà mis en évidence l'adsorption de certaines protéines sur ces nanotubes : ces derniers pourraient alors être reconnus comme des éléments étrangers et donc provoquer une réaction inflammatoire, mais ce marquage pourrait aussi ouvrir la porte à des applications médicales comme par exemple l'amélioration de l'efficacité des vaccins. Enfin, le projet cherche à rendre plus propre la synthèse des nanotubes de carbone, notamment en réduisant les rejets gazeux. GM

Coagulation sanguine : du nouveau chez Baxter

En annonçant des résultats prometteurs dans le domaine des traitements de l'hémophilie et de la maladie de Von Willebrand (un trouble hémorragique héréditaire), des chercheurs du groupe pharmaceutique Baxter se sont illustrés lors du Congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH), qui s'est tenu en décembre dernier. Ils ont annoncé le lancement du programme de R&D d'une forme recombinante de facteur de Willebrand (vWF), protéine essentielle à la coagulation normale du sang. Les résultats pré-cliniques suggèrent que cette molécule - exempte de composant sanguin - possède des propriétés similaires à celles du facteur dérivé du plasma. Par ailleurs, des données pré-cliniques suggèrent que le facteur de Willebrand modifié prolonge la demi-vie du facteur VIII dans un modèle murin d'hémophilie A. Ce facteur VIII, également essentiel à la coagulation normale du sang, est absent ou à faible concentration chez les patients hémophiles A. Or, le facteur VIII recombinant, formulé avec un facteur de Willebrand recombinant modifié chimiquement, pourrait multiplier par deux à trois la demi-vie du facteur VIII circulant dans des modèles d'hémophilie A de souris. GM

Des excipients biodégradables

En collaboration avec la société Isochem, Didier Bourissou, du Laboratoire d'hétérochimie fondamentale et appliquée du CNRS, est parvenu à mettre au point un nouveau procédé de synthèse d'excipients biodégradables. Il implique des O-carboxy anhydrides, ce qui permet de préparer les polyesters dans des conditions de laboratoire beaucoup plus douces et d'aboutir à une plus grande variété. Ces excipients, qui renferment le principe actif, se présentent sous forme d'implants à glisser sous la peau. Comme ils sont hydrolysables, ils se décomposent progressivement, de une semaine à un mois ou un trimestre, et libèrent le principe actif, permettant l'administration de médicaments à libération prolongée et contrôlée. Autre point positif : la diminution des effets secondaires. Court-circuitant la voie digestive, le principe actif passe directement dans le sang. Ces résultats prometteurs ont conduit au dépôt de deux brevets. GM

Les hommes qui ont des télomères (situés aux extrémités des chromosomes) courts présentent un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires. Les télomères raccourcissant à chaque division cellulaire, des télomères courts indiquent le vieillissement cellulaire. (« The Lancet », 11 janvier)

Des chercheurs de l'université de Yale ont identifié un jeu de quatre marqueurs protéiques très associés aux infections du liquide amniotique. Leur présence permettrait d'identifier les femmes susceptibles d'accoucher prématurément. (« PLoS Medicine », 15 janvier)

Les personnes avec des variants particuliers du gène SORL1 ont un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer. Ainsi, la présence de certains variants du gène SORL1 représente le second risque génétique le plus commun pour cette maladie. (« NatureGenetics » online, 14 janvier)

Des chercheurs de l'université d'Ohio, à Columbus, ont mis la main sur une centaine de microARN qui permet de distinguer le tissu pancréatique cancéreux du tissu normal. De quoi mettre au point des tests de diagnostic précoce. (« International journal of Cancer », janvier)

La société viennoise Affiris développe un nouveau vaccin à mimotopes, baptisé Mimovax, qui cible les plaques de peptides β -amyloïdes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une préparation dont les épitopes sont de courts peptides de synthèse conçus pour générer une réponse immunitaire semblable à celle que provoqueraient des antigènes naturels.

www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr

Le ministère de la Santé vient de mettre en ligne un site sur l'encadrement de la recherche biomédicale. Le site met à la disposition des acteurs concernés l'information sur le sujet et les différents outils de travail. Certains arrêtés

et documents sont encore en cours de préparation ou de publication. Le site sera donc complété au fur et à mesure de la parution de ces textes. Le contenu fait suite à la transposition le 26 avril dernier de la directive européenne qui modifie sensiblement la loi Huriet de 1988. HG

RENDEZ-VOUS

➤ **Du 23 au 24 janvier,** se tiendra Biodata à Genève qui rassemble une cinquantaine de sociétés biopharmaceutiques et leurs investisseurs. Quatre cents participants sont attendus. L'événement a le soutien de la région Rhône-Alpes et de BioAlps. Renseignements : www.biodataforum.com

➤ **Du 23 au 25 janvier,** Biobusiness sera le rendez-vous d'affaires du début d'année à Genève. Renseignements : www.biobusiness-conference.com

➤ **Du 5 au 7 mars,** Bio-Europe Spring se déroulera à Milan. Renseignements : www.bioeuropespring.com

➤ **Du 11 au 14 mars,** Biovision se tiendra à Lyon, avec Prix Nobel à la pelle, intervenants du monde entier. Les inscriptions sont ouvertes jusqu'au 7 mars. www.biovision.org

➤ **Du 12 au 14 mars,** venez assister à Biosquare, qui aura lieu à Lyon en même temps que Biovision. À côté des rendez-vous d'affaires, des tables rondes sont organisées, avec des experts et les entreprises feront des présentations. Renseignements : www.biosquare.com

➤ **Du 15 au 16 mars,** la 10^e édition de Bio-entrepreneur est organisée au Palais des congrès de Paris par Centrale Santé. Renseignements : www.centrale-sante.net

➤ **Du 6 au 9 mai,** réservez votre billet pour Boston, où se tiendra la grande messe des biotechnologies, Bio International Convention. Renseignements : www.bio.org

➤ **Du 26 au 28 septembre,** Lille accueillera EuroBio 2007. Consultez le programme sur www.eurobio-event.com

➤ **Biotech.Info est incubé à Paris. Biotech.Santé.....**

É T U D E

Coût de développement du médicament

Le coût de développement d'un médicament est estimé à 802 millions de dollars, selon une étude du Centre de développement du médicament de l'Université de Tufts (Massachusetts). Ce chiffre prend en compte le coût des échecs, y compris la recherche sur des produits abandonnés en cours de développement, et toutes les dépenses de R&D avant tout retour sur investissement. Depuis la dernière étude de 1991, le coût par médicament homologué a été multiplié par 2,5 en dollars constants. Toujours en corrigeant le facteur inflation, le coût du développement a crû de 7,6 % par an pendant ces quinze années. Les coûts ont augmenté pour toutes les phases de R&D, mais cette croissance est surtout sensible pour les phases cliniques (+ 11,8 %), soit 5 fois plus que pour les phases pré-cliniques.

Les dépenses de R&D augmentent plus vite que l'approbation de produits, indique le Centre. Les préoccupations en matière de sûreté ont rendu les régulateurs plus prudents. L'opinion publique a été traumatisée par les retraits de produits comme l'anti-inflammatoire Vioxx en 2004. En 2006, la FDA a refusé d'homologuer plusieurs médicaments, dont le Multaq, du français Sanofi-Aventis. « Comme le développement devient plus onéreux, les laboratoires doivent concentrer leurs ressources sur un plus petit nombre de projets, note l'université de Tufts. Moins de projets, cela signifie moins de médicaments homologués. » HG

BIOTECH.INFO

LA LETTRE DES BIOTECHNOLOGIES

Une publication de BiotechInfo Diffusion Sarl
Rédaction : 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques 75014 Paris
Tél. : + 33 1 53 10 53 32

Rédactrice en chef : **Hélène Guyot** - hguyot@biotechinfo.fr ou h.guyot@laposte.net
Secrétaire de rédaction : Elise Poudevigne
Service abonnements et commercial : redaction@biotechinfo.fr
Rédactrice spécialisée : Hélène Rochereuil

Prix de l'abonnement France 2006 : - 1 an (44 numéros) : 600 € TTC, - 6 mois (22 numéros) : 320 € TTC (TVA 2,10 %). Etranger : nous consulter

BiotechInfo Diffusion Sarl. Gérante : Hélène Guyot - hguyot@biotechinfo.fr
Dépôt légal 3^e trimestre 2005 - Editeur : BiotechInfo Diffusion Sarl (principale actionnaire : Hélène Guyot). Siège social : 24, rue du Faubourg Saint Jacques 75014 Paris. Sarl au capital de 20 000 euros. 484 115 191 RCS Paris.

Directrice de la publication : Hélène Guyot. Imprimé par Dupli-Print, 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

2CBT

à renvoyer à : **BiotechInfo** - 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques - 75014 PARIS

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

- 1 an** : 44 numéros au prix de 600 € TTC *
- 6 mois** : 22 numéros au prix de 320 € TTC*
- Tarif spécial Recherche Publique - Universitaire
- 1 an** : 44 numéros au prix de 370 € 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.

Société.....

Nom.....

Prénom.....

Fonction.....

Service.....

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

CODE POSTAL Ville.....

E-Mail.....

Tél. ()..... Fax ().....

*TVA 2,1%
Offre valable en France métropolitaine jusqu'au 30/06/2007.

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.