

## ANALYSE

Pour des essais cliniques vraiment européens!

**La directive européenne sur les essais cliniques a du mal à faciliter le travail des réseaux d'investigateurs. Au grand dam des patients qui attendent des traitements nouveaux.**

Inflation d'essais cliniques et réglementations disparates diluent l'effort de recherche et retardent l'accès des patients à des thérapies nouvelles. Ces évolutions entraînent la nécessité d'introduire de plus en plus de science dans la conception et le suivi de ces essais. Et pourtant, les entreprises rencontrent de grandes difficultés pour recruter des patients, notamment s'ils sont vierges de traitement. Lors du dernier carrefour des biotechnologies à Lille, la question a été au cœur d'un débat. Le Dr Sophie Megnien, directeur médical de Cardialpha, a notamment déclaré : « il faut replacer le médecin au centre de l'essai clinique et le faire intervenir le plus en amont possible ». Le directeur général de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer,

SUIVE P. 2

## SOMMAIRE

## SOCIÉTÉ ÉMERGENTE

**Apibio façonne les biopuces** PAGE 3

## RECHERCHE

**Thierry Rabilloud : « Dans le protéome, l'Europe doit être très forte »** PAGES 4 ET 5

## TECHNOLOGIE

**Une puce pour trier les cellules vivantes** PAGE 6

## EN BREF

**Aventis Pasteur accroît ses capacités** PAGE 1

**L'Institut Pasteur et Henogen contre la shigellose** PAGE 2

**Du diamant dans les futures biopuces ?** PAGE 7

**Bourse et Ils bougent** PAGE 5

**Sites Internet, rendez-vous, bourse** PAGE 8

## ACTUALITÉS

## Aventis Pasteur accroît ses capacités

Aventis Pasteur investit 150 millions de dollars (150 millions d'euros) pour augmenter ses capacités industrielles en France et aux Etats-Unis. La plate-forme de production américaine va être renforcée ainsi que l'aspect virologie. Deux projets stratégiques vont commencer en 2003 : 80 millions d'euros vont être investis outre-Atlantique dans le remplissage et l'emballage. 70 millions vont être investis en France pour la culture cellulaire destinée à la virologie. Les vaccins contre la rougeole, la rage et la polio, entre autres, sont concernés. Ce qui va faire passer le nombre de doses de vaccins de 370 millions à 800 millions dans les années à venir. Aventis Pasteur offre la gamme la plus large de vaccins, qui donnent une protection contre dix-neuf maladies virales ou bactériennes.

## Biacore introduit son dispositif d'essai basé sur la cellule

Biacore International (Suède) lance un système d'essai à base de cellules à l'occasion de différents congrès. Procel, tel est son nom, est un dispositif automatisé destiné à réaliser le profil de composés ciblant les canaux ioniques et les récepteurs couplés à la protéine G, ce qui représente un tiers des programmes de découverte de médicaments. Les vérifications des hits sont suivies de courbes de réponse de dose pour les produits positifs. L'équipement fournit des informations sur la puissance, le mécanisme d'action, la spécificité et l'efficacité. Le système est en mesure de fournir des informations reproductibles. Il permet notamment de savoir comment les médicaments candidats vont se comporter in vivo. Ces solutions qui portent sur les essais cellulaires et moléculaires devraient accélérer le développement des produits.

## Ethique : Britanniques et Allemands utilisent l'ADN des Indiens

Les scientifiques indiens critiquent le prélèvement d'échantillons d'ADN en Inde pour des études européennes, allemandes et britanniques. L'ADN de la salive de près de 1 000 habitants du Kerala a été analysé pour observer des mutations ponctuelles dans une région où la radioactivité naturelle en thorium est très élevée. L'Inde ne peut accepter que sa population, à la fois nombreuse et diversifiée, devienne une source d'information génétique commercialisable. « L'Inde ne peut être considérée comme un simple fournisseur d'échantillons biologiques », a déclaré le docteur Pawan Chauhan, du Conseil indien à la recherche médicale. Même si l'étude n'a pas eu d'application commerciale et si les donateurs étaient consentants, on peut néanmoins se demander si ce problème ne peut pas se poser avec tous les pays émergents. C'est ainsi que les échantillons ont été exportés d'Inde sans autorisation.

Genome Express recentre l'ensemble de ses activités sur les services et solutions haut débit pour la génomique fonctionnelle. L'activité oligonucléotides a été cédée au canadien Qbiogene. Ses clients demeurent l'industrie pharmaceutique, les sociétés de biotechnologie et l'agroalimentaire.

Genzyme lance un produit d'enzymothérapie substitutive, l'Aldurazyme, pour les patients atteints de la maladie de Hürler-Scheie. Le produit est une enzyme recombinante humaine. Les patients sont suivis à l'hôpital Edouard Herriot de Lyon. Genzyme est très engagé dans les médicaments orphelins.

Le suisse Roche achète les droits des produits anticancéreux de l'anglais Antisoma. La valeur de ce contrat pourrait atteindre 500 millions de dollars. Dans un premier temps, Antisoma va recevoir 43 millions de dollars, puis viendront des paiements d'étape, notamment pour l'entrée en phase III.

Sequitur (Massachusetts) va fournir à l'américain Genentech sa technologie de génomique fonctionnelle. Sequitur donnera ses produits ARN interférence antisens et ses méthodes pour les études de validation de cibles. La technologie accélère la découverte de médicaments en aidant à identifier la cause de la maladie.

L'allemand Morphochem va utiliser sa technologie de drug discovery More-system pour identifier des produits contre une cible d'AstraZeneca qui n'a pas été révélée. Celle-ci serait impliquée dans l'hémostasie de la thrombose. AZN va payer Morphochem pour cette recherche.

## ACTUALITÉS

### L'Institut Pasteur et Henogen contre la shigellose

L'Institut Pasteur (Paris) et le belge Henogen vont collaborer dans la vaccination contre la shigellose. Cette maladie diarrhéique tue entre 600 000 et un million d'enfants dans les zones tropicales. Henogen va produire un vaccin prototype dans ses salles blanches selon les bonnes pratiques de fabrication et l'Institut le testera en clinique en 2003. Le nouveau vaccin est constitué de bactéries atténuées, adaptées à la montée d'une réponse immunitaire chez les sujets vaccinés. Le produit a été mis au point à l'Institut Pasteur par inactivation des gènes de virulence. Dès 1999, les résultats des premiers essais cliniques ont montré l'efficacité du vaccin chez des adultes volontaires. Les derniers essais de phase I menés au Bangladesh en liaison avec l'armée américaine ont montré une très bonne tolérance. A noter que la shigellose se soigne bien aux antibiotiques mais le traitement est trop cher pour les pays concernés.

### Deux levées de fonds au Génopole d'Evry

Monoclonal Antibodies Therapeutics (MAT), spécialisée dans les anticorps monoclonaux, vient de bénéficier d'un montant de 1,25 million d'euros du groupe iXCore. MAT avait déjà bénéficié du fonds de préamorçage Genopole 1<sup>er</sup> jour et de la société Seraip. Jean Kadouche, P-DG, précise: « Le marché des anticorps monoclonaux thérapeutiques est estimé à plus de 2 milliards de dollars. Il devrait atteindre 50 milliards de dollars en 2010 et MAT se positionne parmi les leaders européens ». Autre levée de fonds, celle d'Obetherapy Biotechnology, basée aussi à Evry. iXCore apporte ici 325 000 euros ce qui complète les 400 000 euros apportés par Genopole 1<sup>er</sup> Jour, le Conseil général d'Ile-de-France, le Critt Chimie et l'Anvar. Le fondateur Itzik Harosh a déposé deux brevets sur une nouvelle approche de l'obésité. Il s'intéresse aux gènes activés chez les personnes maigres, notamment chez les patients atteints de maladies monogéniques rares, caractérisées par un défaut d'absorption des graisses. Il attend un prochain tour de table de 7 millions d'euros.

## ANALYSE SUITE (SUITE DE LA PAGE 1)

### Pour des essais cliniques vraiment européens !

le professeur Françoise Meunier, s'est exprimée sur le sujet le 20 novembre dernier à Francfort lors du congrès sur les cibles moléculaires et les thérapies du cancer. « Le manque d'harmonisation dans les obligations légales des pays membres empêche le progrès des thérapies, privant les malades de l'accès aux soins. » M<sup>me</sup> Meunier se fait ici porte-parole de l'inquiétude des oncologues, et ceci malgré l'existence de la directive européenne sur les essais cliniques adoptée en 2001. Normalement, le texte devrait être transposé dans les pays membres en 2003 et être appliqué en 2004. Si la directive vise à faciliter la recherche clinique, on peut craindre, selon le Dr Meunier, l'absence de cadre législatif pour éviter le travail en doublon et raccourcir les temps de développement. La directive en outre laisserait trop de zones d'ombre, ouvrant la porte à de larges interprétations des autorités nationales. Ces difficultés concer-

nent par exemple les approbations éthiques, les règlements régissant les accidents, ou le coût des essais non sponsorisés. « Il serait dramatique que la transposition de la directive ne prenne pas en compte les réseaux d'investigateurs qui travaillent sur des médicaments agréés », indique le Pr Meunier. Le problème des échantillons de tissu, qui met en jeu la recherche fondamentale, ne doit pas non plus être éludé. Quant aux grands essais cliniques, qui impliquent plusieurs réseaux, ils n'ont pas le vent en poupe. Il n'est pas évident que la directive puisse faire face à cette complexité. En fait, le renforcement des réseaux d'investigation dans le cadre de l'Espace de recherche européen pourrait permettre de rivaliser avec les Etats-Unis ou le Japon en la matière. Un tel schéma ne peut en effet se concevoir sans maintenir fortement le rôle de la recherche indépendante. ■

Hélène Guyot

# Apibio façonne les biopuces

**La société grenobloise Apibio développe des biopuces à façon et prend appui sur l'expertise du Leti combinée à celle de BioMérieux. Elle vient de lancer son premier produit et compte proposer le second dès 2004.**

L'histoire d'Apibio est, à plus d'un titre, celle d'un mariage. Tout d'abord entre la biologie et l'électronique. « En miniaturisant et en appliquant les technologies de l'électronique à la biologie, il y avait une source d'innovation énorme dans les domaines émergents liés à la biologie », souligne Marc Cuzin directeur technique d'Apibio. Un constat effectué alors qu'il était encore au sein du Leti au CEA de Grenoble, impliqué dans le projet « Biopuces ». En 2000, ce laboratoire récupère les brevets, auprès de la société Cis-Bio International, sur la technologie Micam. Un procédé d'adressage électrochimique des sondes pour la fabrication de puces à ADN sur silicium mis au point initialement par le CEA et Cis-bio International. « Nous avons alors relancé l'idée de créer une société, indique Marc Cuzin, d'autant qu'il manquait un maillon pour la fabrication de plate-forme technologique, entre le Leti qui innovait et proposait des concepts et les utilisateurs finals ». A terme, l'industrie pharmaceutique (aspects pharmacogénomiques), la recherche en génétique humaine, le contrôle agroalimentaire, le contrôle de l'environnement public ou militaire ou encore le diagnostic sont les marchés visés par l'entreprise grenobloise.

## Format microplaque

Autre union fondatrice de l'entreprise : le CEA et le groupe BioMérieux. Cet industriel français s'est déclaré intéressé par le projet Apibio, pour en devenir le principal actionnaire suivi de CEA valorisation. En mai 2001, Apibio se lance donc en tant que SAS (société par actions simplifiées). Ce sont également des hommes de chaque entité qui se sont retrouvés dans l'équipe dirigeante de la nouvelle société.

Enfin, Apibio dispose de brevets et de savoir-faire issus de chacune des parties. Le Leti avec Micam et son expertise en matière d'instrumentation de lecture, tandis que BioMérieux

apporte sa technologie plastique et sa connaissance en chimie de surface. Au final, l'ensemble représente un portefeuille d'une cinquantaine de brevets dont huit déposés depuis la création.

« Nous nous sommes dit qu'il valait mieux partir de ce que le biologiste utilise aujourd'hui dans les laboratoires et nous y adapter », raconte Marc Cuzin. Ainsi, sur le format microplaque deux types de biopuces sont développées. D'une part les puces Olisa, commercialisées depuis l'été, dans lesquelles le dépôt se fait par des techniques d'impression sur plastique. « Nous avons une capacité de production de 500 puces par jour et nous atteindrons à la fin 2003 les 10 000 puces par jour grâce au développement d'automates de production », se félicite Marc Cuzin. D'autre part, les puces Micam, dont la mise sur le marché est prévue pour 2004, permettront de faire de l'analyse différentielle comme du génotypage ; mais le procédé Micam ouvre en plus la porte à des mesures quantitatives. Dans les deux cas, un appareil de lecture nommé Apimager est nécessaire. « L'année 2003, nous permettra de conforter la commercialisation et l'industrialisation d'Olisa et de valider le développement de Micam sur un processus de fabrication en parallèle, indique Marc Cuzin. L'année 2004 verra notre implantation dans des locaux propres, un recrutement pouvant atteindre les soixante personnes et enfin la mise en œuvre de moyens industriels » ■

MANUEL CARRARD

## FICHE D'IDENTITÉ

**LIEU :** Grenoble.

**SPÉCIALITÉ :** fabrication de biopuces à façon.

**CRÉATION :** mai 2001.

**EFFECTIF :** 29 personnes.

**FINANCEMENT :** apport privé d'un montant de 4,8 millions d'euros.

**CONTACT :** Marc Cuzin ou Philippe Cleuziat  
Tél. : 04-38-78-62-33

**E-mail :** marc.apibio@cea.fr

**Site Internet :** <http://www.apibio.com>

L'allemand Febit (Mannheim), spécialiste de l'analyse automatisée d'ADN, vient de lever 30 millions d'euros au cours d'un troisième tour de table mené par EMBL Venture Capital Partners et Infineon Ventures. Les autres investisseurs sont entre autres Marco Polo Investments et First Ventury.

Le nimois Protéus et l'allemand Degussa annoncent le bon avancement de leur coopération, commencée début 2001 dans la synthèse d'un biocatalyseur pour la production de cosmétiques, de soin personnel et de produits industriels. L'accès à la collection de micro-organismes extrémophiles de Protéus est essentiel dans ce développement.

OPI (Dardilly, France) vient d'obtenir le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis pour son anticorps inolimomab dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte. L'anticorps en question est dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur cellulaire de l'interleukine-2.

L'Union européenne bloque la fusion de Pharmacia avec Pfizer. La commission contre l'antitrust s'est donnée jusqu'au 29 novembre pour étudier l'affaire. Si tout se passe bien, ce sera la vente la plus chère de l'année, soit 53 milliards de dollars. Sinon, la situation sera examinée de façon plus approfondie.

Le germano-américain Medigene (Martinsried) a soumis à l'approbation des autorités allemandes son produit Leuprogel, acétate de leuprolide, un mois et 3 mois, pour le traitement du cancer de la prostate. Puis, l'Allemagne étant le pays de référence, la société demandera une approbation modifiée pour les autres Etats de l'Union.

# Thierry Rabilloud : « Dans le l'Europe doit être très forte »

**Le premier congrès international sur l'analyse du protéome humain vient de se tenir à Versailles dans le cadre de Hupo. Thierry Rabilloud, co-organisateur de la manifestation, fait le point sur l'état de l'art en protéomique et sur l'initiative Hupo.**

**« Biotech-Info » : Qu'est ce que la protéomique ?**

**Thierry Rabilloud :** La protéomique c'est l'analyse à grande échelle des protéines. Mais la composition en protéines d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme entier change suivant les conditions. Ainsi, le protéome du foie diffère avant et après le réveillon ! Cela reflète le fait que le protéome est une entité dynamique. Le flux de données à traiter est énorme, bien plus grand que dans le cas de l'analyse du génome. En protéomique, deux grandes approches se distinguent et permettent d'obtenir de l'information. D'une part, la protéomique d'expression : au vu de l'homéostasie cellulaire, quand plusieurs éléments changent au même moment et d'une façon coordonnée, c'est qu'ils jouent un rôle dans le même processus et donc, par inférence, dans le même type de fonction biologique. A partir de là, nous cherchons à déterminer ce qui est exprimé et en quelle quantité. L'autre mouvance est la protéomique d'interaction, elle part de l'idée que les protéines jouent un rôle en formant des complexes. Celles qui appartiennent à un même complexe sont donc impliquées dans une fonction commune.

**« B.-I. » : Quelles sont les limites actuelles rencontrées par cette discipline ?**

**T. R. :** La complexité du problème que l'on aborde va dépendre du degré de détail que l'on veut atteindre dans l'étude des protéomes. Cela pose une question aujourd'hui au cœur d'un débat : faut-il avant de démarrer une étude physiologique attendre d'avoir des outils suffisamment performants pour pouvoir aborder ce degré de détail ou faut-il commencer quitte à ne pas atteindre ce niveau de précision ? Quelle que soit la réponse, les outils dont nous disposons aujourd'hui sont très imparfaits. Il est indispensable qu'il y ait une augmentation marquée du débit de l'analyse protéomique. Par ailleurs, le spectre d'analyse est encore très limité, nous ne voyons qu'un faible pourcentage de ce que l'on devrait voir en terme d'espèces protéiques.

---

**Ainsi, on pourra à l'avenir chercher des molécules en évitant les effets indésirables.**

Reste donc à savoir si on pense faire des progrès incrémentaux dans les méthodes existantes ou si on attend un saut technologique.

**« B.-I. » : Quelles sont aujourd'hui les technologies phares à disposition des chercheurs ?**

**T. R. :** Il n'existe pas de méthode analytique capable de décrire dans son intégralité un protéome, et ce même dans le cas d'organismes extrêmement simples comme E. Coli par exemple. A contrario, lorsqu'on a lancé le projet de décryptage du génome humain, les techniques d'analyse étaient éprouvées. Actuellement, nous utilisons trois grandes techniques pour faire l'étude du protéome. L'une analyse les protéines entières, elle est basée sur l'électrophorèse bidimensionnelle. Elle présente un très faible spectre mais offre un très grand luxe de détail. A l'inverse, les techniques basées sur l'analyse des peptides par chromatographie puis spectrométrie de masse en tandem offrent un spectre plus large mais un degré de détails moins grand. La troisième voie, naissante, repose sur l'utilisation de puces à protéines.

**« B.-I. » : Quelles peuvent être les applications de l'analyse du protéome ?**

**T. R. :** Plusieurs secteurs bénéficient des études en protéomique. Notamment le secteur de la santé et plus particulièrement les pathologies de types cancers ou maladies neurodégénératives. La recherche de marqueurs de diagnostics et de pronostics est une application qui marche très bien. Un deuxième niveau est la recherche de cibles thérapeutiques mais cette approche est moins fructueuse en raison des limitations technologiques actuelles. La toxicologie peut également bénéficier des développements de la protéomique. L'intérêt d'une approche à grande échelle, c'est d'étudier, « vue d'avion », l'effet toxique d'un candidat médicament. On peut dégager une piste qui permette de lier l'effet toxique à la perturbation de telle fonction cellulaire. Ainsi, on pourra à l'avenir chercher des molécules en évitant les effets indésirables. Au-delà de la biologie humaine, la protéomique peut avoir des applications dans d'autres champs de la connaissance comme par exemple dans l'amélioration des plantes ou encore dans le test de leurs qualités agronomiques.

**« B.-I. » : Comment peut-on définir Hupo aujourd'hui ?**

**T. R. :** Hupo (Human proteome organization) se veut le pendant de Hugo pour le génome, c'est-à-dire une



# protéome,

coordination qui a pour but de favoriser, autant que faire se peut, l'analyse protéomique dans ses différents champs d'applications en particulier en santé humaine. Hupo est une organisation très jeune qui regroupe des individus de tous horizons tant au plan géographique que par leur structure d'appartenance. Plusieurs questions demeurent ouvertes. Quel degré de coordination faut-il atteindre ? En génomique il y avait la nécessité d'une coordination stricte ; à mon sens nous devrions, en protéomique, adopter une coordination plus lâche, où l'on préserve notre capacité à échanger de l'information les uns avec les autres. Je pense que plus que sur des choix de sujets, la coordination doit reposer sur la définition d'un langage commun qui permette l'interopérabilité. Il est encore un peu tôt pour savoir la direction que va prendre Hupo. Nous roulons dans un train dont on pose la voie au fur et à mesure !

## « B.-I. » : Quelles sont les initiatives lancées dans le cadre d'Hupo ?

**T. R. :** Nous assistons aujourd'hui à une montée en puissance d'Hupo. Cinq grandes initiatives ont été récemment lancées. L'une, en bio-informatique, représente un enjeu majeur en raison de la quantité de données, une autre s'attache à identifier de nouvelles technologies. Le troisième projet étudie les protéines du plasma sanguin tandis que le quatrième s'attaque à l'étude de celle du foie. Enfin, la constitution d'une collection d'anticorps contre des protéines répertoriées est prévue.

## « B.-I. » : Quelle seront les prochaines grandes étapes pour Hupo ?

**T. R. :** A terme, l'idée d'Hupo est d'être assez reconnu pour attirer un financement par les grands organismes de recherche et de le redistribuer. Très prochainement nous allons créer un Hupo Europe. Il est important de faire pièce aux initiatives américaines et de ne pas reproduire ce qui s'est passé dans le cadre d'Hugo. Il est vital de peser sur les décisions de coordination et d'attribution des projets pour que l'Europe ne soit pas la cinquième roue du char. L'intérêt d'avoir une Europe forte permettra de bien négocier l'épineuse question de à qui appartient quoi. En revanche, il n'y aura pas d'Hupo nationaux car cela ferait double emploi avec des sociétés savantes d'analyse protéomique qui existent ou sont en train de se monter dans plusieurs pays européens. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR MANUEL CARRARD

## ■ LUNDBECK

Le danois Lundbeck rachète la société de biotech nord-américaine Synaptic Pharma ! Selon les termes de l'accord présenté jeudi, Lundbeck versera 6,50 dollars en cash par action, ce qui représente une prime de 8 % par rapport au cours de mercredi soir. Une prime qui semble faible mais qui s'explique par les performances de la société basée dans le New Jersey dont les cours ont pris plus de 50 % depuis la mi-novembre. Le nouvel accord sort Synaptic d'un mauvais pas, mais il permettra surtout à Lundbeck, le spécialiste danois de la dépression, de mettre la main sur un antidépresseur en phase I, le SNEC 2.

## ■ IMMUNE RESPONSE

L'action de la société californienne Immune Response a chuté de 42 % mercredi à 0,65 dollar. Le laboratoire, père du Remune, un vaccin anticancer, a annoncé qu'il devra cesser ses opérations s'il ne peut trouver de nouveaux fonds dans les jours à venir. Mais l'affaire sera difficile à conclure car les analystes se sont montrés très sceptiques sur l'avenir du Remune, malgré des résultats de phase II significatifs, depuis l'abandon du programme de codéveloppement en juillet 2001 par Pfizer. L'action a clôturé vendredi à 0,59 dollar.

## ILS BOUGENT

### ■ GENOPOLE ENTREPRISES

Le site francilien de recherche en génétique, génomique, et postgénomique, de création et d'implantation d'entreprises biotech, confie sa direction à FRÉDÉRIC ALLEMAND. Ce professionnel de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique a eu pour fonctions la responsabilité du marketing opérationnel et stratégique et la gestion des affaires économiques et politiques au sein du groupe Bayer Pharma Allemagne puis France. Il a été vice-président du business development chez Biovector Therapeutics et chez Hybrigenics SA. Enfin, il a cofondé la société Medincell.

### ■ PIERRE FABRE

Le laboratoire français de produits de santé et de cosmétiques accueille JACQUES FOURNET au poste de directeur général délégué. Affaires publiques, industrielles et juridiques, communication, ressources humaines, et patrimoine sont les missions qui lui incombent. Il prend ses nouvelles fonctions après avoir tenu la direction générale des laboratoires Boehringer Ingelheim France.

L'analyse génétique des polymorphismes d'un seul nucléotide, ou SNP, à partir de l'ADN plasmatisque pourrait constituer un moyen pour diagnostiquer le cancer de l'ovaire. Le principe consiste à rechercher un déséquilibre entre les allèles maternel et paternel. Sur 57 femmes atteintes, un tel déséquilibre allélique a été démontré chez 87% des sujets à un stade précoce de la maladie et 95% à un stade avancé. (« *Journal of the National Cancer Institute* », 20 novembre)

La protéine LPAAT-beta, surexprimée dans de nombreux cancers dont ceux du poumon, de l'ovaire ou du cerveau, serait une cible de choix. Cell Therapeutics (Seattle, Washington) a montré que l'inhibition de la traduction de la protéine par ARN interférence fait chuter la prolifération cellulaire et l'utilisation d'inhibiteurs induit l'apoptose dans de nombreux cancers.

Les gènes *abcg5* et *abcg8*, codant pour des transporteurs ABC, jouent un rôle crucial dans la sécrétion du cholestérol dans la bile. L'inactivation de ces gènes entraîne une augmentation très importante des taux de cholestérol et de stérol dans le plasma et le foie de souris nourries avec un excès de cholestérol. (« *PNAS* », 20 novembre)

Les chercheurs de l'université du Minnesota, en collaboration avec d'autres centres de recherche américains, ont séquencé le génome de la bactérie *Mycobacterium paratuberculosis*, responsable de maladies dans le bétail laitier, et difficile à étudier du fait de sa croissance très lente. Cette étude a mis en évidence des gènes permettant de différencier cette espèce d'autres espèces très proches.

## Une puce pour trier les cellules vivantes

**Les chercheurs du CEA ont mis au point une puce pour le tri cellulaire. L'utilisation de champs électriques permet de déplacer la cellule sans contact direct, de façon individualisée.**

**T**ester la toxicité d'un médicament, ou encore mesurer ses effets : pour affiner leurs analyses, les industriels du médicament voudraient bien pouvoir manipuler individuellement la cellule vivante. Pour ce faire, les chercheurs du CEA travaillent notamment sur un outil miniaturisé de tri cellulaire par lévitation, technique qui a l'avantage de ne pas être brutale. Ce dispositif se base sur les propriétés électriques du vivant. « Une cellule est naturellement polarisée. Lorsqu'elle arrive sur le support - plaque de silicium avec 100000 électrodes sur une surface de 0,4 cm<sup>2</sup> -, elle est immobilisée dans des cages de potentiel électrique », explique François Chatelain, responsable du laboratoire Biopuces du CEA. Ces pièges sont créés par neuf électrodes disposées en carré, celle du milieu étant de charge opposée aux autres. La surface de la plaque de verre, au-dessus de la puce, est recouverte d'une ITO (Indium Tin Oxyde) transparente qui joue le rôle de la contre-électrode. La cellule est alors en lévitation au-dessus de la plaque de silicium. Chaque électrode peut être pilotée de façon individuelle, et le chercheur va déplacer d'un cran toutes les charges des neuf électrodes. La cellule est ainsi guidée jusqu'au capillaire de sortie.

Le système de capture et de déplacement de la cellule est conçu pour être le moins agressif possible. Les cages diélectrophorétiques ne nuisent pas à la survie cellulaire. « Le contrôle électronique de pilotage permet de guider la cellule sans contact mécanique et sans flux de liquide, elle n'a donc pas de risque d'être abîmée », souligne François Chatelain. Ce dispositif a été testé d'abord avec des petites billes car les échantillons biologiques sont difficiles à manipuler. « Une cellule n'est pas très solide et elle est toujours entourée de sérum, ce qui change la viscosité fluide », explique Béatrice Schaack, chef de projet au CEA. Aujourd'hui, les chercheurs du CEA manipulent au

sein de ce dispositif des cellules du sang tels que les lymphocytes. Pour rester vivantes, les cellules baignent dans une solution saline.

### Un millier de mesures sur une cellule unique

Mais comment repérer sur la puce la cellule que l'on veut isoler ? Tout simplement en observant sous microscope les caractéristiques morphologiques ou en repérant une fluorescence, car la plaque de verre permet de visualiser l'intérieur de la puce. Ce système devrait permettre d'isoler des cellules rares, comme les cellules souches (thérapie cellulaire), ou d'analyser les cellules d'une biopsie de façon individuelle (diagnostic du stade d'une tumeur par exemple). Plus généralement, le tri cellulaire permettra de guider les cellules souhaitées vers des compartiments pour les analyser ou les manipuler (effet de médicaments, étude de toxicité ou transfert de gènes).

Ces travaux sont réalisés dans le cadre d'un projet européen de deux ans qui a débuté en novembre 2001. Ce programme, coordonné par la start-up italienne Silicon Biosystems, associe le CEA, l'Inserm et l'université de Bologne (Italie). Ce dispositif entre dans la catégorie des puces à cellules dont l'intérêt est de manipuler individuellement une cellule vivante. « Aujourd'hui, les analyses sur des cellules sont possibles en réalisant une mesure moyenne avec quelques milliers de cellules. Nous voulons réaliser des systèmes qui permettent d'effectuer un millier de mesures sur une cellule unique », explique François Chatelain. Les chercheurs du CEA travaillent également à appliquer la technologie des puces pour analyser le phénotype des cellules ou encore à isoler une partie de la membrane cellulaire sur une puce pour réaliser des « patch-clamp » en série. « Nous nous apprêtons à réaliser nos premières mesures sur un prototype avec neuf cellules », conclut François Chatelain. ■ ANNE PEZET

## Du diamant dans les futures biopuces ?

De par ses propriétés électriques et chimiques, le diamant posséderait de réels atouts en tant que support de l'ADN dans les différents types de biopuces. Des chercheurs américains ont modifié photochimiquement la surface d'un film extrêmement fin, inférieur au micromètre, de diamant nanocristallin de manière à créer une surface homogène de groupes amines. Ces derniers servent de sites d'attachement à l'ADN. Après l'accrochage des oligonucléotides, une expérience d'hybridation avec des sondes fluorescentes a été réalisée. Les résultats ont montré une très bonne sélectivité d'hybridation et aucune adsorption non spécifique des sondes. D'après les scientifiques le diamant présente des propriétés uniques de stabilité chimique et de sensibilité. Il est, de surcroît, conducteur et compatible avec les procédés de microélectronique existants. (« Nature Materials » online, 25 novembre)

## Le staphylocoque attaque les cellules T via la protéine Map

La protéine Map (MHC class II analog protein) de la bactérie *Staphylococcus aureus* altérerait la fonction des lymphocytes T de l'hôte lors d'une réponse immunitaire. En effet, des souris infectées par une souche de staphylocoques déficiente pour cette protéine présentent des niveaux réduits d'arthrite, d'ostéomyélite et d'abcès alors que sur des souris « nude » possédant un système immunitaire déficient, la sévérité des symptômes est similaire, que la souche de staphylocoque soit déficiente ou non en protéine Map. Des chercheurs texans ont constaté, in vitro et sur des souris, que Map inhibe la prolifération des lymphocytes T. D'après les scientifiques, cette protéine jouerait donc un rôle important dans la persistance des infections liées à *Staphylococcus aureus* en diminuant significativement la réponse immunitaire de l'hôte. (« The Journal of Clinical Investigation », 18 novembre)

## L'athérosclérose révélée par des nanoparticules marquées

Des chercheurs de l'Ecole de médecine de l'université de Washington (Saint-Louis) ont mis au point une technique d'imagerie pour détecter les minuscules capillaires qui se forment lors du développement des plaques d'athérosclérose. Pour ce faire, ils ont chargé une minuscule particule, de 200 nanomètres de long, avec 80 000 atomes de gadolinium, l'ensemble générant un signal très lumineux par résonance magnétique (RMN). Pour que ces particules atteignent les capillaires, la protéine avb3 a été greffée au complexe. Sur des lapins ayant suivi un régime très riche en cholestérol, le signal obtenu par RMN était beaucoup plus intense que sur les animaux témoins et a permis de visualiser la formation des vaisseaux. Un examen chirurgical postmortem a confirmé ces résultats.

## Un réseau de protéines remplace la lithographie

Sous 100 nanomètres, la réalisation de nanostructures par la lithographie par faisceaux d'électrons ou d'ions est extrêmement chère et complexe. Pour parer à cela, de nombreuses études visent à utiliser des protéines en guise de matrice pour réaliser des structures à plusieurs dimensions. Dans cette optique, des chercheurs américains ont modifié génétiquement une molécule chaperonne, dont le rôle in vivo est d'envelopper les protéines pour les aider à se replier correctement. Extrêmement stables, ces protéines modifiées, contenant un double anneau de cystéines, s'autoassemblent pour former un réseau à deux dimensions sur plus de 20 micromètres de diamètre. Dans ce réseau protéique cristallin, les résidus thiols des anneaux lient sélectivement des particules d'or ou des îlots quantiques semi-conducteurs en fonction de leur taille. D'après les scientifiques, ces réseaux organisés pourront servir aux futures générations de systèmes électroniques ou photoniques. (« Nature Materials » online, 25 novembre)

Des souris n'exprimant plus le gène *jnk1* (c-Jun amino-terminal kinase 1) et consommant un régime riche en lipides, présentent un gain de poids inférieur à celui de souris sauvages ayant suivi le même régime. Les concentrations d'insuline et de glucose dans le sang de ces animaux mutés sont inférieures à celles de souris obèses. Ces animaux seraient protégés contre l'insulino-résistance induite par l'obésité. (« Nature », 21 novembre)

L'Institut suédois de recherche sur le cancer (Uppsala) a montré qu'un inhibiteur du facteur de croissance PDGF, le Gli-vecR de Novartis (Bâle, Suisse), administré à des souris cancéreuses de façon concomitante à une chimiothérapie, augmentait l'introduction des molécules cytotoxiques dans la tumeur.

La maturation de l'adénovirus nécessite une protéase virale, dont l'activation est réalisée par un cofacteur viral. Des chercheurs américains ont montré que l'actine active également cette protéase qui devient alors capable de détruire le cytosquelette. Ils envisagent de mettre au point des inhibiteurs de l'interaction actine-protéase. (« Journal of Biological Chemistry », 29 novembre)

Certains caractères génétiques bien définis associés à certaines souches d'*Helicobacter pylori* augmentent le risque de développement d'un cancer de l'estomac. Un individu possédant l'allèle de l'interleukine-1 beta présentant une forte activité et infecté par une souche de *H. pylori* avec un variant particulier du gène *vacA* a un risque 90 fois plus élevé que la moyenne de développer la maladie. (« Journal of the National Cancer Institute », 20 novembre)

## LES LIENS DE LA SEMAINE

**www.drugdiscovery@nature.com**  
Scientifiques, dirigeants, industriels concernés par la découverte et le développement de médicaments trouveront sous ce lien gratuit, articles, événements, et informations sur les avancées scientifiques publiés par le groupe Nature Publishing. Accueilli par les nouvelles scientifiques, économiques, et les spécialités des

métiers du domaine, l'internaute organisera ensuite sa recherche par publication ou par thème scientifique. La rubrique Horizon Symposia lui donnera accès aux réunions organisées par l'éditeur et Aventis. Transcrites a posteriori, elles permettent d'avoir l'avis des professionnels du secteur biomédical sur des sujets pointus, appuyés de schémas et de photos.

**www.nature.com/drugdisc**  
Cette adresse ouvre sur le site dédié à Nature drug discovery, également publié par le groupe Nature Publishing. Elle permet d'orienter les recherches sur les services du groupe de presse, notamment les éditeurs, les licences, les partenariats, les affaires commerciales, les auteurs, et les rapports de l'European Molecular

Biology Organization (EMBO). Au sommaire du 21 novembre, gros plan sur la thérapie génique et le cycle de vie du médicament. La médecine des cellules souches est analysée ainsi que les maladies à prions. Une revue des carrières complète l'information. Plus scientifique, le défi de l'étude du repliement des protéines est au programme.

## RENDEZ-VOUS

- « Metabolic Profiling & Engineering », organisé les 2 et 3 décembre à Durham (Caroline du Nord), fera l'objet de deux sessions: Metabolic Profiling, Pathways in Discovery et Metabolic Engineering, Modifying Metabolic Pathways. La première présentera les stratégies analytiques, les applications dans les maladies biologiques, le développement de médicaments. La seconde portera sur les outils et stratégies, les analyses, les applications.  
Contact: Cambridge Healthtech Institute  
Tél.: 617-630-1300  
Site Internet: www.healthtech.com

- Sous les auspices de Bill & Melinda Gates Foundation et de Biotechnology Industry Organisation (BIO), le « Global Health Forum » donne rendez-vous, du 3 au 5 décembre à Washington (Etats-Unis), aux plus grands acteurs de l'industrie des biotech, de la finance, de la santé et de la recherche. Ils débattront sur l'avenir de la biotechnologie impliquée dans la santé à l'échelle mondiale.

Contact: Biotechnology Industry Organization  
Tél.: 202-962-9200  
E-mail: globalhealth@bio.org  
Site Internet: www.bio.org

- Amiens accueillera, les 5 et 6 décembre, la seconde convention d'affaires « Plante, Innovation, Recherche & Industries... ». La thématique portera sur les valorisations et les utilisations non alimentaires des productions végétales dans les domaines de l'agrochimie.  
Contact: CVG, Sabine Gavel  
Tél.: 03-22-33-75-00  
E-mail: convention@cvgpn.com

- « Téléthon » ouvre sa 16<sup>e</sup> édition les 6 et 7 décembre. L'Association française contre les myopathies (AFM) lance un nouveau défi pour les cinq années à venir: favoriser les thérapies innovantes et géniques, décliner les thérapies pour les maladies génétiques rares, permettre à tous les malades de bénéficier des progrès scientifiques.  
Contact: AFM  
Tél.: 01-69-47-28-28  
Site Internet: www.afm-France.org ou www.telethon.fr

## BOURSE

### Les misères du Nasdaq Biotech

Le Nasdaq Biotech a souffert cette année. On observe un recul de 41 % en 2002 contre 30 % pour l'indice composite du Nasdaq. De nombreuses sociétés ont vu leur titre tomber en dessous de la valorisation minimale nécessaire au maintien du titre dans l'indice. Ces problèmes concernent 20 % du secteur soit 60 sociétés sur 300 aux Etats-Unis. En fait, les sociétés de biotechnologie qui n'ont pas été capables de lever suffisamment de fonds en 1999 et 2000, ont des problèmes avec leur modèle de développement. La visibilité des sociétés de biotech serait plus favorable que celle de la pharmacie. Le secteur n'est pas encore mûr et connaît des croissances rapides. La différence est claire dans les cours car le niveau moyen de la valorisation du secteur reste deux fois plus élevé que celui de la pharmacie et représente 40 fois les bénéfices attendus en 2003.

### 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 2002, France, 1 an (44 numéros): 565 € TTC, 6 mois (22 numéros): 298 € TTC (TVA 2,10 %). Etanger: 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 3<sup>e</sup> trimestre 2002 - Editeur: Groupe Industrie Services Info (principal actionnaire: Approvia Groupe Usine Nouvelle). Siège social: 14, rue Médéric 75017 Paris. SAS au capital de 40000 euros. 428 612 600 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: **BIOTECH.INFO**. (Merci de m'envoyer une facture acquittée.)

**Je préfère** régler à réception de facture.

Souhaitez-vous recevoir, en plus, **BIOTECH.INFO** par e-mail ?  oui  non

\*TVA 2,1%

Offre valable en France métropolitaine jusqu'au 31/12/2002. Pour l'étranger, nous appeler au 33 1 56 79 41 30.

GRUPE INDUSTRIE SERVICES INFO - RCS Paris B 428 612 600 - TVA intra-communautaire : FR 89428612600

SOCIÉTÉ \_\_\_\_\_

NOM \_\_\_\_\_

PRÉNOM \_\_\_\_\_

FONCTION \_\_\_\_\_

SERVICE \_\_\_\_\_

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

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

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

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

Les informations demandées ici sont indispensables au traitement de votre abonnement. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » du 6/01/78, vous pouvez accéder aux informations vous concernant, les rectifier et vous opposer à leur transmission éventuelle en écrivant au Service Diffusion.  
L'imputation des frais d'abonnement au budget de formation permanente de votre entreprise est possible sous réserve des conditions édictées par la circulaire 471 du 17/08/1989 dont, sur demande, une copie peut être mise à votre disposition.