

LETTRE D'INFORMATION

N°40

Juin 2004

SOMMAIRE

Editorial du Président.....	1
Un laboratoire en Région Centre : «Atelier d'analyse du transcriptome à l'INRA de Nouzilly »	3
«La Résonance plasmonique de surface ».....	5
« L'influence de Biotechnocentre sur la Recherche à Pfizer ».....	7
Le point sur la R&D en Europe.....	9
Industrie pharmaceutique. La nouvelle donne.....	11
Participants à l'Appel d'Offres 2004.....	12
Programme préliminaire du XVIIème Colloque de Biotechnocentre.....	13
Le domaine de Fondjouan.....	14
Thèses soutenues depuis janvier 2004.....	15
Appel à cotisation.....	16

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre:
Stephan Chevalier, Michel Duclos, Eric Duverger,
Daniel Locker, Francis Gauthier, Michel Monsigny, Helmut Sterz.
Secrétariat: Nathalie Chevalier

Editorial du Président

Ce premier semestre 2004 a été fertile en événements pour notre association ! Au début de l'année, lors de la réunion du CA du 30 janvier nous avons appris par son directeur, M. Fréalle, que le domaine de Seillac ne pourrait plus à l'avenir accueillir notre colloque annuel ni servir de siège social à notre association. Pour les plus jeunes d'entre nous, rappelons que la réunion fondatrice de notre association s'est tenue en 1988 au domaine de Seillac et que les statuts y furent adoptés dans les greniers! Depuis cette date, le colloque annuel de Biotechnocentre a toujours eu lieu à Seillac. Pendant cette période, nous avons tous apprécié autant le confort et le charme du lieu que l'efficacité de son personnel qui a largement contribué à la réussite de cette manifestation. Je profite également de cet éditorial pour remercier M. Fréalle de son accueil et de sa patience face aux quelques jours (...ou mois) de retard du règlement final du colloque.

Nous avons donc été contraints de trouver très rapidement un nouveau lieu présentant des caractéristiques plus ou moins identiques à celles du domaine de Seillac : localisation à mi-distance de Tours et Orléans et capacité d'accueil de 100 à 150 participants. Notre choix s'est porté sur le domaine de Fondjouan situé à Mur de Sologne qui n'est pas sans rappeler Seillac; vous trouverez dans cette lettre le descriptif de ce nouveau site.

Notre premier colloque dans ce nouveau site se devra d'être une réussite à la fois sur le plan scientifique et au niveau de l'organisation. Nous vous communiquerons très prochainement individuellement par courrier électronique et sur le site de l'association des informations sur le pré-programme du colloque et sur les personnalités extérieures à la région qui auront répondu positivement à notre invitation. Sachez d'ores et déjà que le thème principal en sera les mécanismes de défense des organismes et les problèmes qui y sont associés. Nous comptons sur une participation massive des chercheurs de la région au colloque pour assurer la réussite et par conséquent la pérennité de cette manifestation.

Le deuxième temps fort de ce premier semestre concerne l'appel d'offres Biotechnocentre 2004. Celui ci conformément au souhait du Conseil Régional devait inclure au moins un partenaire public et un partenaire industriel. Nous avons reçu 6 dossiers en réponse à cet appel d'offres. Vous retrouverez leur liste dans cette lettre. Ces dossiers ont été soumis à une double expertise réalisée par des personnalités scientifiques extérieures à la région. Comment interpréter le faible nombre de demandes de financement ? En fait, le nombre de dossiers reçus faisant intervenir les domaines privés et publics, est identique à celui des années antérieures. Il s'agit donc d'une méconnaissance des différents acteurs de la recherche dans le domaine des biotechnologies en région Centre. La communication et les collaborations entre partenaires privés et publics peinent à se mettre en place. Biotechnocentre doit donc se donner pour mission de jouer ce rôle particulièrement important d'interface entre les milieux académiques et professionnels pour établir dans les mois qui viennent un lien fort entre les recherches publiques et privées. Vous trouverez dans cette lettre d'information un exemple de partenariat.

Nous devons nous donner pour mission l'amélioration de l'information en région sur les Biotechnologies, d'une part par le biais du site Internet d'autre part en multipliant notre présence dans différentes lettres professionnelles. Nous devons également continuer notre effort dans le recensement des forces de la région dans ce domaine, notamment en répondant à la demande du Délégué régional à la recherche et au transfert de technologie pour établir un bilan régional relatif aux Biotechnologies. Ce dernier projet est à mon avis la seule façon de remédier à la dispersion actuelle des informations. Parce qu'il demande du temps et des investissements humains et financiers, il ne pourra pas être mené à bien sans le concours de la Région Centre.

*Le dernier point relatif à cette forte activité du premier semestre concerne la possibilité offerte par l'éditeur de *Biology of the Cell* de publier sous la forme d'un article original les résultats présentés lors du colloque. Cette proposition vient en remplacement de l'encartage des résumés des posters et des communications dans cette revue. A l'évidence l'intérêt de cette proposition est une publication dans une revue dont le facteur d'impact est supérieur à 2 en 2002. Après enquête, 12 équipes ayant présenté leurs résultats aux colloques Biotechnocentre de 2002 et 2003 se sont engagées à nous fournir avant novembre une publication originale sur leurs travaux. Sans présumer des retours d'expertises nous pouvons d'ores et déjà penser que nous aurons suffisamment d'articles pour couvrir un numéro spécial de la revue *Biology of the Cell* labellisé « Biotechnocentre ». Je tiens à souligner l'aspect positif pour les chercheurs et pour notre association de cette nouvelle politique de présentation des résultats de notre colloque.*

Je vous donne maintenant rendez vous à tous dans la prochaine lettre de Biotechnocentre et surtout en novembre au domaine de Fondjouan pour notre colloque 2004.

Daniel Locker

Président

Pour vos agendas, les dates à retenir pour le prochain colloque BIOTECHNOCENTRE :

Les 4 et 5 Novembre 2004

Au Château de Fondjouan

Un laboratoire en Région Centre

Deux ateliers au service de l'analyse du transcriptome

Michel Duclos, responsable des ateliers « phosphoimager » et « biopuces », responsable de l'équipe Qualité des Produits Avicoles, INRA Station de Recherches Avicoles, 37380 Nouzilly, duclos@tours.inra.fr

Pour comprendre comment le génome orchestre les grandes fonctions physiologiques d'un tissu ou d'une cellule, on souhaiterait pouvoir connaître avec précision l'ensemble des ARN messagers transcrits au moment de l'observation, c'est-à-dire le transcriptome de ce tissu. Les dernières années ont vu la mise au point de techniques permettant d'analyser simultanément de grands nombres d'ARN messagers et des méthodes d'analyse bioinformatiques et statistiques permettant d'interpréter ce type de résultat.

Les principes généraux

Ces analyses sont basées sur l'hybridation d'échantillons d'ARN ou de leurs copies ADNc sur des supports portant l'empreinte d'une collection de séquences d'ADNc de l'organisme considéré. Celles-ci sont imprimées sous forme de réseaux de dépôts ordonnés sur un support qui peut être de taille variable, on parle de macro ou micro-réseau et de nature variable, par exemple filtres ou lames de verre (« biopuces ». Les échantillons quant à eux sont marqués avec une molécule radioactive ou une molécule fluorescente. Ces différentes méthodes nécessitent chacune des appareils de détection spécifiques et des logiciels adaptés à l'analyse des images produites. L'étape suivante fait appel à l'analyse statistique qui permettra par exemple d'identifier les gènes qui sont exprimés à des niveaux différents dans deux séries d'échantillons biologiques ou à des méthodes de regroupement permettant d'identifier des groupes de gènes co-régulés.

Les équipements disponibles à l'INRA de Nouzilly

Le secteur animal et produits animaux de l'INRA a lancé en 2001 un programme ambitieux de génomique (AGENAE) sur quatre espèces d'élevage majeures : le bœuf, le porc, le poulet et la truite. Dans ce cadre et grâce aussi au soutien de la Région Centre, l'INRA de Tours Nouzilly s'est vu dotée de moyens permettant l'installation d'un atelier « lecteur de biopuces » qui venant en complément de l'atelier « phosphoimager » installé depuis 1985 donne accès à deux techniques complémentaires d'étude du transcriptome.

L'atelier « phosphoimager » est doté d'un imageur (Storm 840, Molecular Dynamics) qui permet de faire des autoradiographies sur un écran sensible (écran au phosphore) ou de visualiser et d'analyser des signaux fluorescents. Dans le domaine de l'analyse du transcriptome, cet appareil permet de travailler avec des macro-réseaux ou filtres à haute densité sur lesquels sont hybridés des échantillons marqués avec un isotope radioactif P32 ou P33. Ceux-ci sont d'abord exposés à un écran au phosphore. Le signal radioactif est transformé en un signal fluorescent lu par l'imageur. L'appareil remplace donc et complète la technique d'autoradiographie sur film en permettant de détecter, visualiser sur l'écran et quantifier la radioactivité concentrée sur chaque tache. Il est plus sensible et sa zone de linéarité est plus grande (1000 fois plus). La résolution la plus fine est de 50 microns/pixel, sur une fenêtre de scan maximale de 43 par 36 cm. Rappelons que le phosphoimager est utilisable pour toutes les autres applications pour lesquelles l'autoradiographie classique est utilisée et auxquelles il apporte de meilleures performances de quantification.

L'atelier « lecteur de biopuces » est équipé d'un lecteur GenePix 4000B (Axon Instruments) permettant l'acquisition simultanée de signaux fluorescents sur lames de verre (25 mm X 75 mm) à deux longueurs d'onde (532 et 635 nm). Cette lecture repose sur l'usage de deux lasers non confocaux. L'appareil permet donc la visualisation et l'analyse de données issues de micro réseaux d'ADN avec une résolution allant de 5 à 100 microns. En outre, l'atelier dispose d'outils informatiques et logiciels dédiés à l'extraction (GenePix Pro) et à l'interprétation des données (Acuity). Il est équipé aussi d'un laboratoire sur puces (Bioanalyser Agilent) permettant de réaliser des électrophorèses en format miniaturisé pour l'analyse qualitative et quantitative des ADN, ARN ou protéines. Cet appareil est essentiellement utilisé pour vérifier la qualité des échantillons d'ARN en préalable à la préparation de sondes complexes.

Ces deux ateliers sont utilisés par les différentes équipes du Centre INRA de Nouzilly pour l'étude du transcriptome dans le cadre de projets de physiologie, de pathologie ou de génétique animale. Ils sont accessibles aussi aux chercheurs de l'Université de Tours, dans le cadre de la convention INRA Université de Tours, et aux chercheurs d'autres organismes dans le cadre d'accords ponctuels.

A titre d'exemple : un programme en cours sur la croissance du poulet

Les gènes importants dans le contrôle génétique de la croissance et de la composition corporelle en relation avec la qualité des carcasses et des viandes, ne sont pas connus chez les volailles. Notre objectif est de contribuer à leur identification grâce aux techniques d'analyse du transcriptome. Nous avons établi pour ce faire un réseau de collaboration entre l'INRA (Nouzilly, Rennes et Toulouse) et les universités du Delaware (Dr L.A. Cogburn), du Maryland et de Georgie (USA). Notre étude porte sur deux génotypes expérimentaux de poulets sélectionnés spécifiquement sur leur vitesse de croissance, rapide ou lente (Ricard et al, 1975) et deux génotypes sélectionnés sur leur engraissement (poulets maigres ou gras, Leclercq et al...). Le transcriptome des tissus hépatique, adipeux et musculaire ainsi que de l'hypophyse et de l'hypothalamus sera comparé à différents stades de leur développement, par la technique d'hybridation sur puces à ADN, suivie d'une interprétation à l'aide d'outils bioinformatiques, pour identifier des gènes dits « candidats fonctionnels ». Cette étude vient de débiter sur des lames de verre portant l'empreinte d'une collection d'ADNc issus de différents tissus de poulet (environ 14000 gènes uniques). Dans ce cas, la possibilité de co-hybridation de deux échantillons marqués avec des fluorophores différents (Cy3 et Cy5) sur une même lame sera particulièrement adaptée à la comparaison deux à deux des génotypes. L'INRA de Nouzilly s'est vue confier l'étude des échantillons de tissu musculaire, un thésard boursier de l'INRA y travaille depuis novembre 2003.

Une étude de recherche de QTL est conduite en parallèle sur un croisement de seconde génération entre ces génotypes pris deux à deux (populations F2), qui permettra d'identifier des régions du génome impliquées dans les différences entre génotypes. Il faudra dans un second temps repérer parmi les gènes candidats fonctionnels ceux également présents dans les zones QTL. Une relation éventuelle entre le polymorphisme de ces candidats « fonctionnels et positionnels » et les paramètres de croissance et de qualité des viandes sera recherchée dans la population F2. A terme, les gènes identifiés dans cette étude pourraient servir de marqueurs en sélection avicole.

Plusieurs autres projets se développent dans diverses disciplines (physiologie, santé, gé-

Liens internet

<http://www.toulouse.inra.fr/lgc/agenal/>

<http://www.tours.inra.fr/equipements/lecteur-biopuce/index.htm>

<http://www.tours.inra.fr/equipements/phosphorimageur/index.htm>

<http://udgenome.ags.udel.edu/~cogburn/>

Fiche technique

Affinité : sa détermination simple et rapide grâce à la résonance plasmonique de surface.

La détermination des paramètres régissant l'interaction de deux molécules entre elles peut être facilement obtenue à l'aide d'appareils mesurant de façon très sensible la variation de l'indice de réfraction d'un gel dans lequel se produit cette interaction.

Principe

Le dispositif de mesure est constitué d'une couche mince métallique (or) de quelques dizaines de nanomètres accolée à un prisme d'un côté et liée à une couche de dextrane de l'autre ; un faisceau de lumière polarisée en réflexion totale perd une partie de son énergie dans la couche métallique et présente un déficit de photons au niveau d'un pinceau dont l'angle avec la couche métallique dépend de l'indice de réfraction de la couche de dextrane (phénomène de l'onde évanescente).

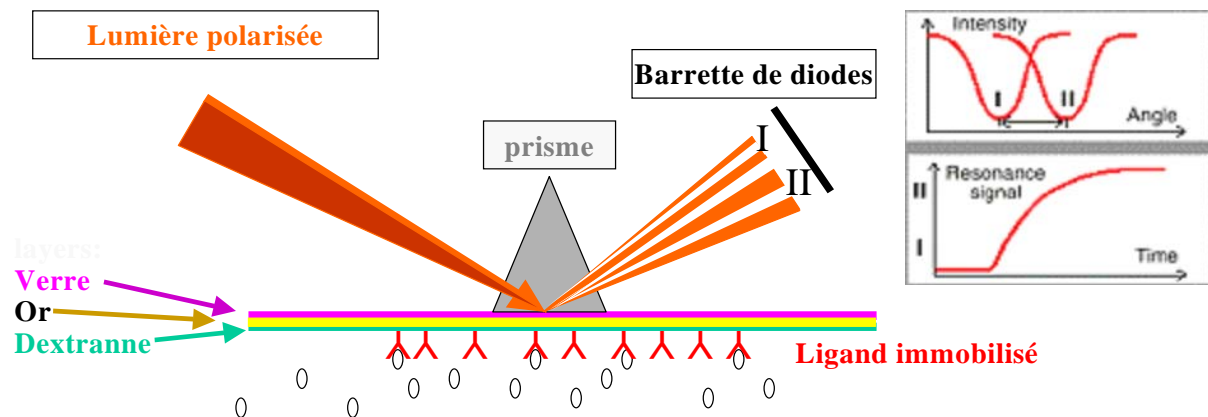


Figure 1 – Schéma de principe de la résonance plasmonique de surface (BIAcore).

La couche de dextrane contient des groupements fonctionnels actifs (ou activables) permettant d'immobiliser un composé « I » (ligand, haptène, antigène, oligoside, oligonucléotide, peptide, etc.) ; voir figure 2. L'indice de réfraction de la couche augmente par l'immobilisation de molécules en son sein, que ces molécules soient liées de façon covalente (cas de la molécule I) ou simplement retenues par interaction avec le composé immobilisé (cas de la molécule « F », quelquefois appelée analyte, en solution dans la phase mobile, qui interagit avec le composé « I »).

Le dispositif qui comprend la couche d'or et la couche de dextrane porte le nom de puce (*chip*, en anglais). La puce comprend elle-même 4 pistes qui peuvent être substituées individuellement : l'une (piste 1) servira de témoin (blanc), les autres seront substituées à volonté par des molécules d'intérêt (par exemple des antigènes I_A sur la piste 2, I_B sur la piste 3 et I_C sur la piste 4).

Les composés « F » dont on souhaite déterminer les caractéristiques d'interaction avec le composé « I » immobilisé, seront dissous et dilués dans un tampon unique (force ionique, nature des ions, pH).

Les mesures sont effectuées en temps réel et permettent, en quelques centaines de secondes, d'acquérir les données utiles pour une concentration donnée du composé F. Ces données permettent de calculer les constantes cinétiques k_{ass} et k_{dis} et de déduire la constante d'affinité K_a .

Intérêt

Dans la plupart des cas les deux partenaires (les deux molécules dont on souhaite étudier les interactions) peuvent être utilisées sans marquage ou modification préalable.

L'immobilisation de l'un des partenaires est rapide et, en général, extrêmement simple.

Chaque expérience, correspondant à une concentration du partenaire en solution, est réalisée en quelques minutes.

Les constantes cinétiques d'association et de dissociation et la constante d'affinité sont directement déduites des mesures effectuées.

Les constantes thermodynamiques ΔH et ΔS (enthalpie et entropie) sont déductibles d'expériences réalisées à diverses températures.

Les quantités de produits nécessaires pour obtenir les données quantitatives qui caractérisent l'interaction sont très faibles : quelques dizaines de microlitres de soluté à une concentration voisine de l'inverse de la constante d'affinité : par exemple, pour une molécule de Mr 50 000 ayant une constante d'association de 10^6 L.mole^{-1} , il suffit de quelques microgrammes.

Conditions optimales

La densité des molécules immobilisées sera aussi faible que possible, mais suffisamment élevée pour que la variation de l'indice de réfraction par adsorption de la molécule soluble conduise à une déviation suffisante pour que les mesures soient précises et reproductibles. Si la molécule soluble est de faible masse moléculaire, la densité de la molécule immobilisée sera nécessairement plus élevée que lorsque la molécule soluble est de masse moléculaire élevée.

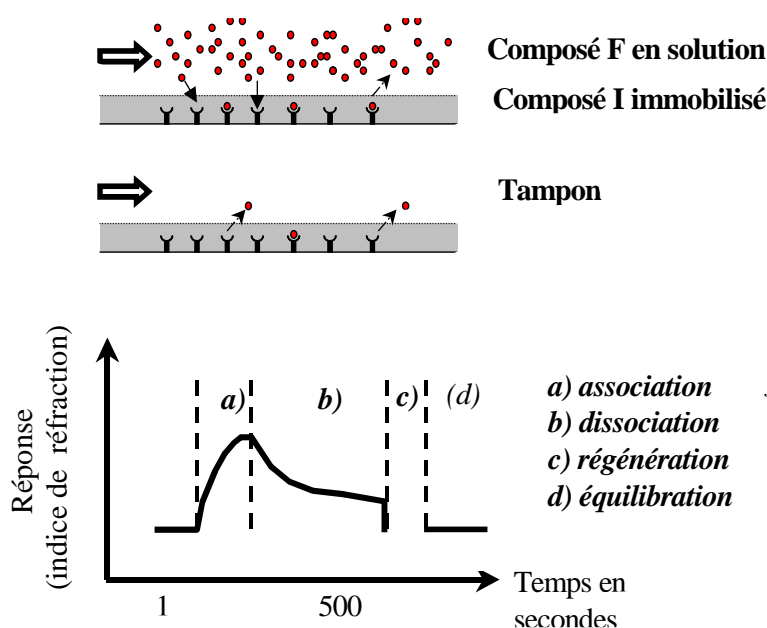


Figure 2 : Représentation schématique d'une expérience de résonance plasmonique de surface, (d'après Duverger *et al.*, 2003) : la molécule « F » est en solution et passe au travers la couche renfermant la molécule « I » immobilisée. La formation du complexe « IF » est mise en évidence par l'augmentation de l'indice de réfraction induite : cette augmentation est mesurée par la variation de l'angle de l'élément du faisceau appauvri en énergie par absorption de l'onde évanescente dans la fine couche d'or de la puce.

Dans une première étape (a), la solution de la molécule « F » passe dans la puce (phase d'association) : l'intensité croît et tend vers l'équilibre $F_o + I = FI$; F_o est la concentration de la molécule « F » dans la solution admise dans la puce, « I » correspond à la molécule immobilisée dans le gel au-dessus de la fine couche d'or, et « FI » est la

concentration du complexe formé ; la courbe est déterminée par la valeur des constantes cinétiques k_{ass} et k_{dis} et de la concentration de « F » libre ; F_o selon $(F_o \cdot k_{ass} + k_{dis})$. La deuxième étape (b), la phase de dissociation, le tampon pur est admis dans la puce ce qui permet au complexe de libérer le composé « F » et de déterminer la constante de dissociation k_{dis} . Dans une troisième étape (c), la piste est débarrassée de tout composé F en passant un tampon de régénération (solution à pH bas ou à pH élevé ou encore solution concentrée d'un inhibiteur de faible masse moléculaire). Enfin, la puce est à nouveau stabilisée dans le tampon d'interaction (d).

La molécule immobilisée est répartie de façon homogène dans la couche de dextrane de la piste de la puce.

Le débit de la solution contenant la molécule soluble doit être grand, par exemple, 20 $\mu\text{L}/\text{minute}$.

La concentration de la molécule en solution doit être voisine ou supérieure à l'inverse de la constante d'affinité.

L'interaction entre molécule immobilisée et molécule soluble obéit à une loi simple : (Scatchard linéaire), sans limitations dues à une diffusion restreinte des molécules de soluté entre la solution passant dans la puce et la couche de dextrane contenant la molécule immobilisée.

Le composé soluble est une molécule pure, par exemple, un anticorps monoclonal.

Résolution de quelques difficultés

Lorsque l'interaction ne correspond pas à un processus simple, il est possible d'utiliser des méthodes analytiques plus complexes, en tenant compte par exemple d'une étape de diffusion limitante, en effectuant une analyse fractale, en utilisant la méthode de Sips développée pour l'étude des interactions entre antigènes et anticorps polyclonaux. (Voir, par exemple, Frison *et al.*, 2002 et la récente revue de Duverger *et al.*, 2003).

Données pratiques

Parmi les divers appareils disponibles sur le marché, le BIAcore 2000 a des performances très intéressantes. Nous disposons d'un tel appareil au laboratoire depuis quelques années. **Si vous souhaitez utiliser l'appareil, prenez contact avec l'un des deux co-auteurs de cette note.** Vous trouverez, en outre, des informations de première main dans le site www.biacore.com

* Frison, N., Marceau, P., Roche, A. C., Monsigny, M. and Mayer, R. Oligolysine-based saccharide clusters: synthesis and specificity. *Biochem J.* 2002, 368, 111-119.

* Duverger, E., Frison, N., Roche, A.C. and Monsigny, M. Carbohydrate-lectin interactions assessed by surface plasmon resonance. *Biochimie*, 2003, 85, 167-179.

Eric Duverger et Michel Monsigny Glycobiologie, Vectorologie et Trafic intracellulaire, directeur: Annie-Claude Roche
Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS 1, rue Charles-Sadron, F-45071 Orléans Cedex 2, France.

Mél : monsigny@cnrs-orleans.fr ; duverger@cnrs-orleans.fr

Point de vue...

L'influence de Biotechnocentre sur la recherche à Pfizer

Dr. Helmut Sterz, Directeur du Centre de Recherche Pfizer Global R&D d'Amboise.

Pfizer Global R&D, ZI de Pocé-sur-Cisse, BP 159, 37401 Amboise.

*Dr. Stephan Chevalier, Directeur du Département de Toxicologie Cellulaire et Moléculaire,
stephan.chevalier@pfizer.com*

L'association Biotechnocentre s'est positionnée depuis seize ans comme partenaire et intermédiaire entre les organismes de recherche publique et privée en Région Centre. Lorsqu'en début d'année les groupes pharmaceutiques communiquaient leurs bilans annuels sur fond d'OPA, les journaux comparaient les niveaux et les modalités de financement de la recherche publique par les industries entre les pays, et en particulier entre la France et les Etats Unis. Il semblait alors intéressant de présenter l'influence de Biotechnocentre sur le développement des partenariats entre le Centre de Recherche du groupe Américain Pfizer à Amboise et les laboratoires de recherche publique.

Avec cinq membres issus des instituts de recherche publique d'Orléans ou de Tours, et trois de la recherche privée, dont deux de l'industrie pharmaceutique et un du secteur des Biotechnologies, la composition du conseil d'administration de Biotechnocentre dépasse les limites partisans. En parallèle à ses activités d'organisation de colloques financés par la Région Centre, de gestion d'appel d'offres et de publication de nouvelles scientifiques, Biotechnocentre constitue un forum de discussion unique entre les partenaires publics et privés pour non seulement s'écouter mais également se comprendre. Les méthodes de travail et les programmes de recherche y sont ainsi discutés de manière amicale, permettant le développement d'initiatives originales et de nouveaux partenariats.

Le centre de recherche Pfizer d'Amboise effectue les essais précliniques pour les molécules développées dans les Centres Pfizer en Europe et au Japon. L'objectif est d'extrapoler les données obtenues chez l'animal de laboratoire à l'homme et donc d'assurer la sécurité des patients lors des essais cliniques pour les nouveaux médicaments. Dix ans de recherche et un coût moyen de 800 millions de dollars par médicament nous incite à effectuer des alliances stratégiques avec les laboratoires de recherche publique afin de mieux identifier le mode d'action de nos molécules pharmacologiques. Les objectifs de ces alliances peuvent être d'évaluer les risques d'apparition de pathologies induites chez l'animal de laboratoire par les nouvelles molécules ou d'étudier les mécanismes moléculaires impliqués dans ces pathologies. Les partenariats recherchés se focalisent donc essentiellement sur l'échange d'informations scientifiques et le développement de méthodologies innovantes. Reste que de nombreux scientifiques demeureront sceptiques sur la compatibilité de leur recherche avec les contraintes des entreprises suspectées, souvent à tort, de raisonner à court terme.

Comme pour les programmes de recherche publique, les possibilités de succès d'un projet de recherche public-privé doivent être évaluées. L'industriel examinera davantage les produits du partenariat, et en particulier, l'impact des données obtenues pour ses propres programmes. En effet, les projets de recherche publique financés par Pfizer se doivent d'améliorer le développement de nouveaux médicaments plus efficaces et plus sûrs. Le succès des projets de la recherche publique est souvent mesuré par le nombre de publications scientifiques dans des journaux à comité de lecture. Cet outil a ses propres limites car les résultats de recherche dites appliquées sont plus rarement publiés.

Le dépôt de brevet, qui n'est qu'une étape vers la valorisation, est un autre moyen d'évaluation des projets. Cependant, la propriété intellectuelle associée à des travaux innovants est potentiellement un point de discordance entre l'industriel et les organismes publics lors de la rédaction de contrat. Ceci est souvent induit par une incompréhension mutuelle et une méconnaissance partielle du sujet par les différents organismes qui perçoivent plus l'industrie pharmaceutique comme une source de financement d'appoint que comme un partenaire à long terme.

Parmi les programmes financés par Pfizer, ceux impliquant plusieurs laboratoires de l'Institut Fédératif de Recherche 135 de Tours totalisent un montant proche de 1.4 millions d'Euros. Ces programmes d'intérêts communs au Centre de Recherche d'Amboise et à l'IFR 135 concernent en particulier l'imagerie fonctionnelle du système nerveux central et de l'appareil cardiovasculaire du petit animal de laboratoire, l'étude des mécanismes des vasculopathies et la détection de l'irritation pulmonaire induite par des particules inhalées. Ces contrats ont permis l'embauche de techniciens à l'hôpital Bretonneau et le financement d'étudiants en thèse. De plus, les animaleries de l'Hôpital Bretonneau seront sensiblement améliorées grâce à l'expertise des scientifiques de Pfizer. Le financement de ces programmes a été grandement facilité par la capacité de Biotechnocentre à faire se rencontrer les chercheurs de Pfizer et les organismes publics de la Région. En effet, son rôle a été primordial pour que nous ayons connaissance des programmes de recherche publique en Sciences de la Santé de la Région et des nouvelles orientations choisies. Le succès de quelques projets comprenant des clauses de propriété intellectuelle équitables devrait permettre des progrès dans la négociation de futurs partenariats.

Néanmoins, nous réalisons que la route est longue et parsemée d'embûches pour accroître le nombre de ces projets. Au-delà des grands programmes nationaux pour la recherche publique, une stratégie à long terme, accompagnée d'activités supplémentaires et spécifiques à la Région, devrait être également mise en place pour favoriser les contacts entre les laboratoires publics et le tissu industriel local. De par sa structure souple favorisant les interactions entre ses partenaires, Biotechnocentre totalise probablement l'ensemble des atouts et qualités pour faciliter l'élaboration d'une vision commune entre ces partenaires. Si Biotechnocentre génère déjà des idées innovantes et concrètes, son rôle modèle rayonnerait davantage et stimulerait de nouveaux partenariats avec plus de soutien de la part des instances politiques et administratives de la Région.

Le point sur...

Les effectifs de la R&D en Europe et les évolutions récentes

Les Personnels de R&D en Europe

En 2002, 1,39% de la force de travail de l'Europe des 15, et 0,84% de celle des dix nouveaux pays intégrés en 2004 étaient impliqués dans le secteur de la R&D. Parmi les pays Européens, le classement n'a pas changé depuis 1999. En 2001, on retrouve en tête la Finlande avec 2,6%, puis la Suède 2,43% et le Danemark 2,11%. L'écart entre ces pays et la moyenne européenne est toujours de 1,2%. La France (1,51%) se place juste derrière l'Allemagne (1,61%) et la Hollande (1,52%) mais avant le Royaume Uni (1,26%). En fin de classement, il n'y a plus que deux pays dont moins de 1% de la population active se consacre aux activités de R&D : Le Portugal et l'Irlande. Trois pays ont enregistré un taux de croissance élevé durant cette période : la Grèce (+0,5%), le Danemark et la Belgique (+0,2%). Parmi les dix nouveaux pays ceux qui disposent des meilleures performances dans le domaine sont la Slovaquie (1,36%), et la Hongrie (1,11%).

Les statistiques concernant le nombre de personnes travaillant dans le secteur de la R&D en Europe durant l'année 2001 font apparaître quatre pays "leaders" : l'Allemagne (636.857), la France (381.098), le Royaume Uni (357.143), et l'Italie (215.155). De 1999 à 2001, les augmentations de personnels constatées ont cependant été très modestes (1,9%) au niveau européen et au niveau national (1,5% pour la France). Par contre, certains pays ont enregistré d'excellentes performances (La Grèce +32% mais sur un effectif de 57.000 personnes). En 2001, l'Allemagne (487.378) et la France (333.517) emploient presque la moitié des personnels en équivalent temps plein dédiés à la R&D. La répartition à travers les différents secteurs est la suivante en France : 185.500 (entreprises), 49.400 (secteur étatique), 91.900 (enseignement supérieur) et se trouve être pratiquement similaire en Allemagne. Il faut noter par ailleurs que pour les nouveaux entrants, les établissements d'enseignement supérieur constituent en général le pôle le plus important pour la R&D (sauf pour la Slovaquie et la République Tchèque).

Les Chercheurs en Europe

Le nombre de chercheurs a augmenté dans tous les Etats membres durant la période 1999-2001. En 2002, on constate l'existence d'un peu plus d'un million de chercheurs équivalents temps plein en Europe. Leur nombre s'est accru de 77.500 depuis 1999. Ils travaillent en Allemagne (259.597) en France (177.374) et au Royaume Uni (158.586)...

Les taux de croissance annuels moyens les plus élevés sur la période 1999-2001 se retrouvent en Grèce (16%), et en Espagne (14%) respectivement. Il faut noter par ailleurs que les femmes sont encore sous représentées dans le monde de la recherche, et surtout dans le secteur des entreprises (BES). En 2001, elles représentaient 44% du nombre total des chercheurs travaillant au Portugal, et 39% de ceux exerçant en Islande. C'est en Allemagne que l'on rencontre le plus faible pourcentage de chercheurs de sexe féminin (24%). Par contre, dans les "pays candidats" leur proportion est beaucoup plus élevée : Lettonie (55%), et au dessus de 45% pour la Bulgarie et la Lituanie. La plus grande proportion des chercheurs appartient en général au secteur (HES) et non au secteur (GOV). Cependant au sein d'un même pays, de fortes disparités peuvent être constatées selon les disciplines scientifiques. Dans les 10 nouveaux pays, on note la présence d'une forte proportion de chercheurs travaillant dans le domaine des Sciences sociales et médicales dans le secteur étatique (GOV), et dans les "humanités" et les sciences sociales dans les établissements d'enseignement

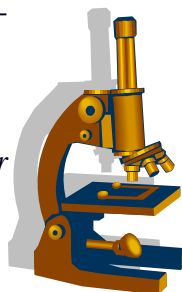
L'Europe de la Recherche et les Régions

En 2001, la **région Ile de France** était la région d'Europe comprenant le plus grand nombre de personnes (7%) impliquées dans la R&D. A cette même époque, un quart du personnel travaillant dans le domaine de la R&D se trouvait concentré dans 10 régions. Les régions allemandes (OberBayern 3,5% Stuttgart 2,6%, Cologne 1,9%, Darmstadt 1,9%, Berlin 1,8%) sont les plus nombreuses parmi les 10 premières, mais la **région Rhône-Alpes** y figure aussi (1,9%), avec la Lombardie (1,9 %), Madrid (1,8%) et le Danemark (classé comme une région 2,2%). Si l'on considère maintenant le personnel impliqué dans la " R&D " en termes de pourcentage de la population active, la région finlandaise d'Uusimaa arrive en tête de classement avec un score de 3,86%. Suivent les régions qui sont citées ci après: Stockholm (3.72%), l'Oberbayern (3,44%), et Braunschweig (3,33%). Huit des dix régions les plus performantes en termes relatifs appartiennent à trois pays : La Finlande, la Suède, et l'Allemagne. Pas une seule région française ne fait partie de la liste des dix premières régions, lorsque l'on rapporte le nombre de personnes impliquée dans la R&D, à la population active de celle ci.

Conclusion

Au total, beaucoup d'efforts restent à faire pour que les objectifs de Lisbonne se concrétisent à l'horizon 2010, et que l'Europe voit sa croissance s'accélérer notablement, en " tirant " l'emploi du fait de la recherche effectuée, et des transferts technologiques opérés. L'objectif des 3% du PIB communautaire consacrés à la R&D apparaît encore lointain en Europe (1,99% en 2002), alors qu'il est déjà réalisé au Japon (2,98%) en 2000, et presque atteint aux Etats-Unis (2,80%). Quelques exemples européens méritent cependant d'être cités : La Suède (4,27%), et la Finlande (3.49%).

Francis Gauthier



Quoi de neuf sur le site de Biotechnocentre?....

- les participants de l'appel d'offres 2004
- les infos sur le prochain colloque
- les adieux au domaine de Seillac

Rendez-vous www.biotechnocentre.regioncentre.fr

A stylized cartoon illustration of an envelope with a face, arms, and legs, appearing to walk or dance.

Industrie pharmaceutique. La nouvelle donne.

La fusion Sanofi Synthelabo - Aventis va modifier le classement des grands groupes pharmaceutiques mondiaux en termes de chiffre d'affaire. Le nouveau groupe devient en effet le 3^{ème} mondial. Les vingt premiers groupes mondiaux de l'industrie pharmaceutique pèsent plus de 450 Milliards de dollars. Mais la percée des génériques menace sérieusement leurs profits et cela risque de s'amplifier car d'ici 2008 plus de la moitié des 50 médicaments les plus consommés dans le monde perdront leur brevet d'exclusivité. Et la relève est loin d'être assurée. En effet seulement 17 nouvelles molécules ont été introduites sur le marché en 2002, 3 fois moins qu'en 1996.... Faut-il s'étonner que certaines « big pharmas » consacrent jusqu'à 40% de leur chiffre d'affaires pour le marketing soit 3 fois plus que leur budget R et D.

Francis Gauthier

Les 20 premiers groupes mondiaux

		PAYS	CA 2003 *	Parts de marché*	Evolution 2003
1	Pfizer	EU	46 430	10%	9%
2	GlaxoSmith-kline	GB	30 025	7%	4%
3	Aventis + Sanofi	Fr	24 589	6%	
4	Merck&Co	EU	22 023	5%	6%
5	Johnson&Johnson	EU	21 828	5%	12%
6	Novartis	Sui	19 814	4%	17%
7	AstraZeneca	GB	18 813	4%	0%
7	<i>Aventis</i>	<i>Fr</i>	<i>16 668</i>	<i>4%</i>	<i>9%</i>
8	Bristol Myers Squibb	EU	15 256	3%	4%
9	Roche	Sui	14 827	3%	12%
10	Abbott	EU	13 007	3%	11%
11	Wyeth	EU	12 573	3%	7%
12	Lilly	EU	11 424	3%	13%
13	Amgen	EU	8 145	2%	38%
14	Takeda	Jap	7 955	2%	10%
15	<i>Sanofi-Synthelabo</i>	<i>Fr</i>	<i>7 921</i>	<i>2%</i>	<i>18%</i>
15	Schering Plough	EU	7 236	2%	-24%
16	Boehringer Ingelheim	All	6 748	2%	12%
17	Bayer	All	5 920	1%	2%
18	Schering Ag	All	4 207	1%	6%
19	Eisai	Jap	4 121	1%	13%
	Total du secteur		451 878	100%	9%

* : En millions de dollars

*Médicaments de prescription

Participants à l'appel d'offres 2004

PARTENAIRE ACADEMIQUE	PARTENAIRE PRIVE
<p>Marie-Christine Maurel Ingénieur de recherche INRA U 6175, Tours Physiologie de la reproduction et des comportements</p>	<p>Jacques Noury, Directeur Pr.Hervé Bazin, Resp. du laboratoire Société TECHNOPHARM Villejuif</p>
<p>« Développement d'une méthode alternative aux traitements hormonaux utilisés pour la maîtrise des cycles sexuels chez les brebis et les chèvres. »</p>	
<p>Denis Guilloteau Professeur INSERM U619 Tours Biophysique médicale & pharmaceutique</p>	<p>Jean Beznard Deloye, Directeur Laboratoires CYCLOPHARMA Saint Beuzire (63)</p>
<p>« Développement d'un médicament radiopharmaceutique marqué au fluor 18, pour l'exploration en TEP de la maladie de Parkinson »</p>	
<p>Stéphane Maury Maître de conférence LBLGC UFR Faculté d'Orléans</p>	<p>Bruno Dequiedt et Marc Lefevre Société ADVANTA Gomiecourt (62)</p>
<p>« Mise au point d'un test diagnostique de la vernalisation d'une plante de grande culture : la betterave sucrière »</p>	
<p>Laurent Vecellio None Ingénieur de recherche INSERM U 618 CHU Bretonneau, Tours</p>	<p>Gilles Chantrel, resp. du laboratoire La diffusion Technique Française Saint Etienne (42)</p>
<p>« Développement d'un nébuliseur à haute sécurité pour la chimiothérapie par aérosol »</p>	
<p>Philippe Billiald Maître de conférence UMR, INRA 483 Faculté de pharmacie, Tours</p>	<p>Ludovic Landemarre Entreprise en émergence 45</p>
<p>« Anticorps recombinants thérapeutiques contre <i>Cryptosporidium parvum</i> »</p>	
<p>Valérie Quesniaux Docteur es Sciences IEM2815, CNRS, Orléans</p>	<p>Norbert Bromet, Directeur Laboratoire BIOTEC CENTRE Orléans</p>
<p>« Etude de l'implication de la voie Toll/MyD88 dans la résistance aux stress »</p>	

Colloque Biotechnocentre

Jeudi 4 et Vendredi 5 Novembre 2004

Domaine de Fondjouan (Loir et Cher)

Programme préliminaire du XVIIIème colloque de Biotechnocentre

Conférenciers invités nationaux Titres provisoires

Bruno Lemaître, CNRS CGM Gif/Yvette, « *les défensines d'insecte* »

Olivier Voinnet, IBMP Strasbourg, « *ARN interférence, perspectives* »

Florence Cabon, CNRS Villejuif, « *Régulation de la transcription par les siRNA* »

Serge Adnot, Paris V, « *Hypertension artérielle pulmonaire* »

Pascale Cossart, Institut Pasteur, Membre de l'Académie des Sciences, « *L'invasion des cellules de mammifères par des bactéries* »

Hubert Laude, INRA Jouy En Josas, « *SRAS et maladies virales en émergence* »

Philippe Simoneau, UMR Angers, « *phytoalexines et défenses des végétaux* »

Charles Pineau, INSERM Rennes, « *les défensines de mammifères* »

* * * * *

Conférenciés invités locaux

Pierre Charbord, INSERM Tours, « *Les cellules souches mésenchymateuses* »

Christian Breton, INRA Orléans, « *Différenciation racinaire* »

Olivier Martin, Université Orléans, « *Synthèse de nouveaux antifongiques* »

Pierre Cosnay, INSERM Tours, « *l'Electrocardiogramme en 2004* »

Joël Crèche, Université Tours, « *Comment avoir des mutants sans mutagénèse* »

Denis Rasschaert, INRA Tours Nouzilly, « *Des virus venus d'ailleurs exemple de la grippe du poulet* »

* * * * *

Soirée

Spectacle musical avec le groupe : « Baris et Damlalar »

Le domaine de Fondjouan

En pleine Sologne, situé à 30 Km de Blois et 10 Km au nord de Romorantin-Lanthenay, le domaine de Fondjouan accueillera l'association Biotechnocentre pour son 17ième colloque.

Dans ce lieu exceptionnel de 70 hectares et plus particulièrement dans les salons du château de Fondjouan, les scientifiques de la région centre pourront agréablement se rencontrer les 4 et 5 novembre prochain.



Pour en savoir plus sur le domaine de Fondjouan, visitez son site:

www.domaine-de-fondjouan.fr

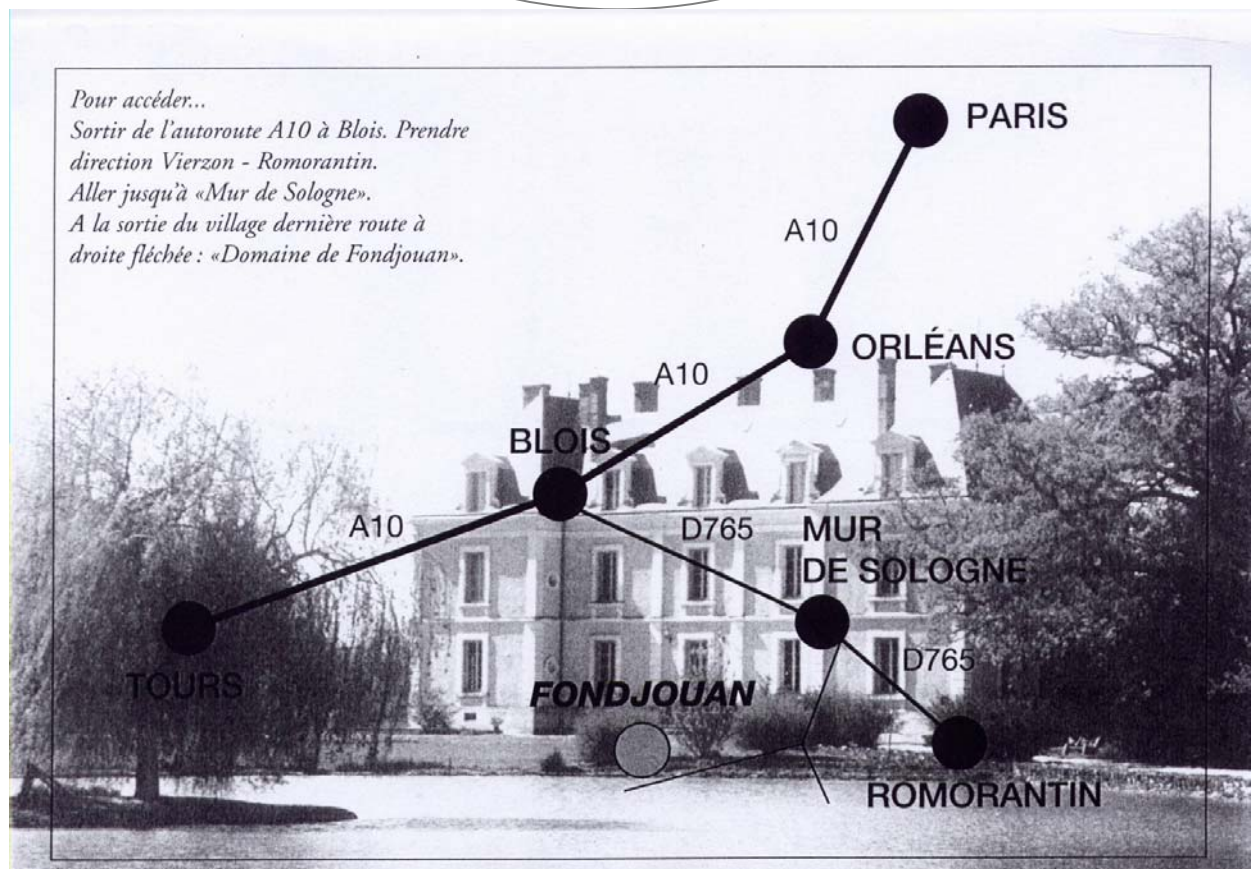
Pour accéder...

Sortir de l'autoroute A10 à Blois. Prendre

direction Vierzon - Romorantin.

Aller jusqu'à «Mur de Sologne».

A la sortie du village dernière route à droite fléchée : «Domaine de Fondjouan».



Thèses soutenues

Dans le domaine des « Sciences de la vie et de la santé »

Université d'Orléans

5 mars

Julien PERRON

« Synthèse et réactivité d'azépino[3,4-b] indole-1,5-diones diversement substitués. »

Directeur de thèse: J.-Y. Merour

1 avril

Guillaume DE VUYST

"La protéine MC1 d'archéobactérie: reconnaissance de séquences particulières»

Directeur de thèse: F. Culard

2 avril

Fabien KIEKEN

"Etude structurale par RMN des changements conformationnels de la séquence SL1 de l'ARN de l'isolat VIH-1 Lai »

Directeurs de thèse: F. Keita-Paquet et G. Lancelot

2 avril

Aurélien SALLE

"Caractéristiques génétiques, morphométriques et flore fongique associée à Ips typographus (coleoptera:Scolytinae): application à l'estimation des niveaux de population du ravageur »

Directeur de thèse: F. Lieutier

Université de Tours

16 janvier

Thierry BRU

« Les rétrovirus recombinants : un outil pour l'étude de la transcription inverse et de la mobilisation d'ARNs hétérologues. »

Directeur de thèse : Jean-Christophe Pagès

23 janvier

Lætitia FRAGNET

« Etude comparative de l'interaction de la sous-unité vTR de MDV et de la sous-unité cTR du poulet avec la télomérase »

Directeur de thèse : Denis Rasschaert

9 mars

Séverine LIGOUT

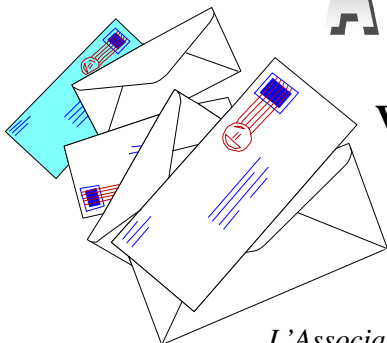
« Mécanismes et bases sensorielles de la discrimination sociale entre jeunes chez les ovins : étude comportementale »

Directeur de thèse : Frédéric Lévy

19 mars

Dorothee BOURGES

Appel à Cotisation



Vous voulez continuer d'être informé....ENGAGEZ-VOUS !

L'Association Biotechnocentre est l'Association de tous les chercheurs des Sciences de la Vie et de la Santé de la Région Centre, du secteur public comme du secteur privé.

L'Association a pour objectifs de :

- favoriser les échanges, notamment dans le domaine des biotechnologies, entre les différents secteurs : Universités, INRA, Centres de recherche industriels.
- aider à la formation, notamment des jeunes chercheurs, en organisant les Colloques de Seillac.
- informer spécialistes et public de ce qui se fait dans ce domaine en Région Centre.
- promouvoir la recherche dans le domaine des Sciences de la Vie en favorisant les travaux interdisciplinaires et les collaborations et en finançant des programmes de recherche.

*Merci de bien vouloir soutenir **Biotechnocentre** dans son action en réglant dès maintenant votre cotisation 2004*

Dupliquez ce document et faites-le remplir autour de vous, au sein de vos équipes

Nom du demandeur : (M., Mme, Mlle):

Prénoms :

Titres universitaires et scientifiques ou profession :

Adresse professionnelle:

Tél : Fax : mél :

Veuillez trouver ci-joint ma cotisation pour l'année 2004 :

- 30 € membres actifs (chercheurs, enseignants, industriels)
- 20 € étudiants (hors HDR)

Par chèque bancaire ou CCP à l'ordre de Biotechnocentre

(Un reçu, donnant droit à une réduction fiscale, vous sera adressé)

Signature du demandeur:

À renvoyer avec votre chèque à Christian Breton
UAGPF-INRA Orléans, BP 20619 Ardon - 45 166 Olivet
Tél : 02.38.41.78.71 - Fax : 02.38.41.78.79
Christian.breton@orléans.inra.fr