

Séquençage de l'ADN : les grands enjeux industriels des nouvelles technologies aux Etats-Unis (Partie 3)

Publié le vendredi 28 juin 2013

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/Sequençage-de-l-ADN-les-grands,3223.html>

Après avoir analysé les différents enjeux de l'industrie pharmaceutique et du diagnostic dans le domaine du séquençage [1] [2], nous nous intéressons ici à la stratégie des grands groupes. Pour se positionner mondialement dans le séquençage, nous verrons que cette stratégie repose sur les fusions-acquisitions. L'exemple de Roche, qui fait des Etats-Unis son terrain d'actions privilégié, est emblématique de la gourmandise des grands groupes pour le savoir-faire américain dans les technologies du séquençage.

Partie 3 : L'OPA de Roche sur Illumina préfigure-t-elle d'autres mouvements hostiles ?

3.1 Roche et 454 Life Sciences

Les premières plateformes de la révolution du séquençage ont été celles des sociétés *454 Life Sciences* et *Solexa*.

454 Life Sciences a été fondée par Jonathan Rothberg sous le nom de *454 Corporation* [3]. *454 life sciences*, basée à Branford (Connecticut) aux Etats Unis, est spécialisée dans la fabrication de séquenceur de gènes à haut débit. Elle a développé une technologie de séquençage innovante caractérisée par la mise en oeuvre de la nanotechnologie pour le séquençage. Pour leur méthode de séquençage des gènes à faible coût, *454 Life Sciences* a reçu en 2005 la médaille d'or de l'innovation du Wall Street Journal (catégorie technologies biomédicales). Cette société s'est lancée dans le projet de séquençage du génome de l'homme de Néandertal, en collaboration avec le Max Planck Institute. Elle a également séquencé le génome du prix Nobel, Jim Watson.

La plateforme 454 s'appuie sur la technique de pyroséquençage. Le pyroséquençage est une technique de séquençage par synthèse qui repose sur la détection de la libération de pyrophosphate lors de l'incorporation de nucléotides. Un seul type de nucléotides (A, T, G ou C) est incorporé dans le milieu à la fois. S'il s'agit du nucléotide attendu pour continuer la synthèse du brin complémentaire, il est incorporé, puis, par une réaction enzymatique, émet un signal lumineux interprété par le séquenceur. Cette technologie permet d'obtenir aujourd'hui jusqu'à 1 million de séquences pouvant atteindre jusqu'à 400 bases. [4].

L'entreprise *454* a été rachetée par *Roche Diagnostics* en mars 2007 pour faire partie de l'entité *Roche Applied Science*. Elle reste cependant une unité indépendante et continue à vendre ses technologies aux labos de recherche académiques, aux industries pharmaceutiques et aux prestataires de service de séquençage [5]. Ce rachat a permis à *Roche* de se positionner dans le diagnostic fondé sur l'ADN et de proposer aux chercheurs une technologie capable d'aborder les problématiques les plus complexes du moment, à l'instar de la métagénomique, le séquençage de tous génomes y compris les plus complexes (génomes d'animaux, de plantes) et la transcriptomique.

L'autre plateforme disponible est celle développée par *Solexa*. Les principaux séquenceurs de cette société sont :

- le GL FLX+ System ;
- le GS junior system.

3.2 Illumina et Solexa

Illumina est une entreprise de biotechnologie californienne fondée en 1998, spécialisée dans les équipements pour la recherche génétique. *Illumina* est un des principaux fournisseurs de systèmes intégrés pour le

séquençage de l'ADN et l'analyse de la variation génétique et des fonctions biologiques. Grâce à ses technologies, la société fournit une gamme de produits et de services dans les domaines du séquençage, du génotypage et de l'expression génétique. Sa clientèle est assez vaste : les centres de recherche en génomique, les entreprises pharmaceutiques, les institutions académiques, les organismes de recherche clinique et les entreprises de biotechnologies. Son siège social est situé à San Diego [6]. Pour la petite histoire, la compagnie s'est formée grâce à une licence d'exploitation exclusive d'une technologie (puce à ADN) de la *Tufts University* (Boston). Dans les années 2000, *Illumina* vendait et offrait des services basés sur sa plateforme de biopuces pour une large gamme de séquençage de l'analyse génétique comme le génotypage des SNPs [7], l'expression génétique et l'analyse des protéines. En fin d'année 2006, la compagnie a racheté l'entreprise *Solexa*.

La société *Solexa* (San Diego, California), a développé une plateforme qui opte pour une stratégie plus proche de la méthode de Sanger. La molécule d'ADN à séquencer est mise en présence des quatre types de nucléotides, chacun associé à un fluorophore différent. Le nucléotide nécessaire à l'élongation du brin complémentaire est alors inséré mais une modification de sa structure empêche l'élongation de se poursuivre. Un signal lumineux spécifique du nucléotide présent est alors émis. Cette méthode permet l'acquisition en parallèle de plus de 3 milliards de séquences de 100 bases de long. Le premier séquenceur de *Solexa* était le "genome analyzer" [4].

Cette technologie à haut-débit a motivé *Illumina* à acquérir la société *Solexa* qui lui a permis de renforcer sa position dans le séquençage avec une technologie novatrice. *Illumina* a depuis développé et amélioré ses technologies, ce qui place la société en position dominante sur le marché. Les deux appareils de séquençage les plus utilisées aujourd'hui par les laboratoires de recherche sont :

- Le HiSeq (concurrenté par GS FLX+ System)
- Le MiSeq (concurrenté par GS junior system). Il est la mini-version du HiSeq et produit moins de données que ce dernier mais est moins cher, rapide et peut se placer sur une paillasse comme un équipement commun. Il est très utile pour le séquençage de génome de petites tailles comme celui des bactéries.

3.3 La grande bataille de *Roche* contre *Illumina*

Le HiSeq et le MiSeq sont les appareils de séquençage qui détiennent la plus grande part du marché. *Roche* a donc naturellement eu son regard braqué sur l'entreprise, y voyant un fort potentiel dans la médecine personnalisée, un moyen de se renforcer dans le diagnostic où il est déjà numéro 1 mondial avec 20% du marché devant *Abbott* et *Siemens* et dans les secteurs séquençage et puces à ADN caractérisés par une demande croissante de solutions génétiques/génomiques. Après de nombreuses mais vaines discussions en vue d'une fusion, *Roche* a lancé en janvier 2012 une OPA hostile de 5,7 milliards de dollars sur *Illumina* (44,50 dollars par action en numéraire). *Roche* se proposait de combiner son unité d'affaire *Roche Applied Science* avec *Illumina* et de transférer le siège de la nouvelle unité à San Diego, Californie, Etats-Unis. *Roche* prévoyait également de maintenir ses activités opérationnelles à Penzberg, Allemagne, siège actuel de *Roche Applied Science* [8].

La direction du groupe *Illumina* s'est lancée dans une stratégie connue sous le nom de "pilule empoisonnée" [9] [10]. La société a décidé de distribuer à titre de dividende un droit d'achat d'action préférentielle pour chaque action détenue, exerçable dans le cas où un actionnaire dépasserait le seuil de 15% du capital. Après débats et une nouvelle proposition de *Roche* de relever son offre à 51 dollars l'action, les actionnaires majoritaires ont refusé l'offre estimée trop faible par rapport à leur valeur. *Roche* a finalement annoncé en avril 2012 l'abandon de son projet d'OPA sur *Illumina* [11].

Aujourd'hui, *Roche* continue de se concentrer sur ses plateformes de séquençage, convaincue qu'elles ont un rôle crucial à jouer dans les sciences de la vie et les applications cliniques. Son entité *Applied science* va être dissoute d'ici la fin d'année 2013 au profit de la création d'une unité spécialisée dans le séquençage du génome humain. La plupart des produits d'*Applied Science* seront intégrés au sein des autres unités. La nouvelle unité de séquençage inclura la *plateforme 454* et *Roche NimbleGen* [12]. L'objectif de cette unité sera de mettre en oeuvre une stratégie de séquençage dans le domaine des sciences de la vie et du diagnostic clinique. Il reste encore un certain nombre d'interrogations sur la plateforme que *Roche* entend utiliser pour développer ses propres diagnostics à base de séquençage d'ADN. Les appareils 454 GS FLX et GS junior seront utilisés uniquement pour la recherche, et l'entreprise n'a pas l'intention de soumettre des

séquenceurs basés sur le principe du pyroséquençage à la FDA. Cela soulève une série de questions au sein de l'entreprise, comme celle du développement d'une autre plate-forme de séquençage tournée vers le diagnostic, ou encore celle de la recherche d'un partenariat ou d'une acquisition pour promouvoir ses objectifs sur le marché du séquençage clinique. Comme l'a déclaré Dan Zabrowski, directeur d'*Applied Science* et futur chef de la nouvelle unité [12] "*Un autre objectif de la nouvelle unité sera de construire son portefeuille de R&D autour du séquençage et de technologies connexes à partir de possibilités internes et externes, sur des projets que nous croyons se différencier sur le marché et ayant une technologie de rupture*". Pour le responsable, il s'agit notamment de "*s'impliquer dans de nombreuses collaborations académiques et dans des partenariats avec de jeunes entreprises*".

D'après certains analystes, *Roche* aurait apparemment les yeux braqués aujourd'hui sur *Ion Torrent*, entité du groupe *Life Technologies* spécialisé dans le séquençage de l'ADN par semiconducteur. Nous verrons plus en détail cette société dans la quatrième partie de cet article. [12]

Au vu de ces acquisitions, nous sommes amenés à penser que les entreprises positionnées dans le diagnostic comme *Siemens*, *General Electric*, *Thermo Fisher Scientific*, *Danaher*, *Agilent Technologies* et *Johnson & Johnson* pourraient suivre le schéma de *Roche*.

Les entreprises pharmaceutiques comme *Novartis* et *Sanofi*, premiers concurrents de *Roche*, préfèrent pour le moment acheter des appareils de séquençage ou collaborer avec les entreprises spécialisées dans ce domaine plutôt que de se lancer dans des opérations risquées de fusion-acquisition. L'industrie pharmaceutique voit dans l'analyse complète du génome un fort potentiel pour la découverte de nouveaux traitements et de nouvelles applications cliniques, mais qui reste encore assez flou. Les appareils de séquençage de l'ADN sont principalement utilisés aujourd'hui par les laboratoires de recherche. Interrogé sur cette question, Chris Viehbacher, directeur général de *Sanofi*, a ainsi affirmé qu' (...) "*il est important d'avoir un rôle à jouer dans les nouvelles technologies. Cependant, je pense que le partenariat est un très bon moyen d'y arriver (...). Je pense que la seule façon de créer de la valeur est d'essayer d'acheter en avance sur le cycle, donc là où nous allons n'est pas nécessairement là où nos concurrents se positionnent*" [13]. Un autre point qu'il a évoqué est que le rachat d'entreprises ne doit pas bloquer les partenariats en cours entre la société rachetée et d'autres entreprises.

Nous évoquerons dans la suite de notre suite d'articles, les enjeux des entreprises de biotechnologies spécialisées dans la fabrication des technologies de séquençage avec notamment le rachat le plus important du début d'année 2013 en biotechnologie, celui du groupe *Life Technologies* par l'entreprise *Thermo Fisher*.

—
A lire également :

Séquençage de l'ADN - Les grands enjeux industriels des nouvelles technologies aux Etats-Unis

Partie 1 :

<http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/73215.htm>

Partie 2 :

<http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/73391.htm>

—
[7] SNPs "Single nucleotide polymorphism" : variations mineures du génome au sein d'une population. Un seul nucléotide, le composant de base de l'ADN, est modifié.

[9] Pilule empoisonnée : "poison pill" en anglais, un dispositif particulier, voté par le conseil d'administration et approuvé par l'assemblée générale des actionnaires, qui prévoit une brusque augmentation de capital de la société assiégée. L'attaquant se retrouve donc tout à coup obligé de relever son offre dans de telles proportions que le jeu n'en vaut plus la chandelle.

Sources :

- [3] Site internet 454 : <http://454.com/>
- [5] Roche, Global Website, Media Release, 29 March 2007, Roche acquires 454 Life Sciences to strengthen presence in ultra-fast gene sequencing - http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2007-03-29.htm
- [6] Site internet Illumina : http://www.illumina.com/company/about_us.ilmn
- [8] Roche takeover bid poses challenge to Illumina, Erika Check Hayden, 31 January 2012, Nature, <http://www.nature.com/news/roche-takeover-bid-poses-challenge-to-illumina-1.9928>
- [10] Illumina adopts poison pill to stave off Roche, Jessica Hall and Katie Reid, 26 January 2012, <http://www.reuters.com/article/2012/01/26/us-illumina-pill-idUSTRE80P1S620120126>
- [11] Roche abandons pursuit of Illumina, David Gelles in New York, January 7 2013, Pharmaceuticals, <http://www.ft.com/cms/s/0/fe53e58c-58e5-11e2-b59d-00144feab49a.html#axzz2VBo0XEYV>
- [12] Roche Exits Semiconductor, Nanopore Sequencing ; Cuts 60 Positions at 454 as It Builds New NGS Unit, Julia Karow, genomeweb, 23 April 2013
- [13] Rivals see no need to match Roche's big gene bet, Ben Hirschler, Fri Jan 27, 2012, Reuters, <http://www.reuters.com/article/2012/01/27/us-davos-roche-rivals-idUSTRE80Q0SM20120127>

Pour en savoir plus, contacts :

- [1] BE Etats-Unis 336 du 21/06/2013 "Séquenage de l'ADN - Les grands enjeux industriels des nouvelles technologies aux Etats-Unis (Partie 1) <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/73215.htm>
- [2] BE Etats-Unis 336 du 21/06/2013 "Séquençage de l'ADN - Les grands enjeux industriels des nouvelles technologies aux Etats-Unis (Partie 2)" <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/73391.htm>
- [4] BE Etats-Unis du Séquençage de l'ADN : les dernières @évolutions ! [partie 1/2] <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/69283.htm>

Code brève

ADIT : 73407

Rédacteurs :

- Lisa Treglia, deputy-inno@ambascience-usa.org ;
- Retrouvez toutes nos activités sur <http://france-science.org>.