



Renforcement du partenariat entre Sanofi-Aventis et l'Aviesan : signature d'un 1er accord de collaboration de recherche avec le Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML) le 10 décembre 2010. De gauche à droite : Marc Cluzel, Vice-président exécutif R&D chez Sanofi-Aventis, Directeur de l'Aviesan, Kurt Stoeckli, Vice-président exécutif R&D chez Sanofi-Aventis, Eric Vivier, Directeur de l'Unité de recherche Immunologie de l'INSERM, et Eric Vivier, Directeur du CIML.

## sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

Une première réponse semble avoir été apportée le 17 février 2010 avec la signature d'une convention réunissant pour la première fois les principaux acteurs de la Recherche académique française au sein de l'Aviesan : l'Alliance Nationale pour les Sciences de la vie et de la Santé.

C'est dans ce contexte que le premier accord de collaboration de recherche stratégique public-privé d'envergure a été conclu entre Sanofi-Aventis et le Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML), UMR Inserm/CNRS le 10 décembre dernier. A cette occasion, Marc Cluzel, Vice-président exécutif R&D de Sanofi-Aventis\* a rappelé l'importance de ce type de partenariat dans la mesure où : « nous passons aujourd'hui d'un monde compétitif à un monde ultra-compétitif ».

En clair, la pression exercée sur la rentabilité de la recherche n'est pas prête de s'atténuer dans les prochaines années. Ce n'est pas Christopher A. Viehbach qui dira le contraire, lui qui depuis son arrivée à la tête du groupe en décembre 2008, a initié un nouveau modèle de R&D traduisant clairement la volonté d'ouvrir la recherche de son groupe sur le monde, d'être gagnée d'accès à de nouvelles sources de connaissances favorables à la dynamique de l'innovation. En 24 mois, et selon les données communiquées Avenue de France (Paris, 13ème), ce ne sont pas moins de 70 partenariats ou acquisitions qui ont été ainsi réalisés dont les plus significatifs, au moins pour les opérations de fusions, furent les rachats de BiPar Sciences Inc. en avril 2009 pour les thérapies antitumorales sélectives, Vadsdesign Inc. en 2010 pour les modèles in vitro du système immunitaire humain au service du développement de vaccins) et bien-sûr l'emblématique biotech américaine Genzyme, spécialiste des maladies lysosomales, ces dernières semaines.

Du côté du secteur Public, on a bien compris que pour survivre, il fallait s'adapter. Depuis novembre 2007, Valérie Pécresse et Roselyne Bachelot avaient clairement exprimé leur volonté de reformer le système de recherche en adressant une lettre de mission au directeur général de l'Inserm, lui demandant de faire de son établissement l'acteur institutionnel de la coordination de l'ensemble des programmes de la recherche

## L'Aviesan : un premier pas vers une meilleure identification des projets ?

Sombre pour les uns, poussiéreuse pour les autres, la recherche biomédicale française est plus que jamais sous les feux de la rampe. Depuis plusieurs années, et en raison de l'absence d'interlocuteur clairement identifié face aux industriels du secteur privé, nombreux sont ceux, y compris les chercheurs eux-mêmes, à admettre la difficulté à s'y retrouver dans l'organisation de la recherche publique en France. Ceci est d'autant plus aigu que la dilution des responsabilités et la complexité des structures ont souvent désespéré toute prise d'initiative. C'était sans compter avec l'arrivée brutale des classements internationaux qui ont vite relégué l'excellence scientifique française au rang de pays vieillissant, et où la recherche devenait coûteuse, peu rentable, et de plus en plus éloignée des réels besoins de santé de la population.

L'enjeu est de taille ; autant pour les chercheurs du secteur public que pour les plus serrés - les budgets seront de plus en plus serrés - que pour les entreprises privées qui ne peuvent plus se permettre de vivre en autarcie.

Comment couvrir dans ces conditions au rapprochement des acteurs de l'innovation thérapeutique pour développer des partenariats public-privé considérés aujourd'hui comme étant à la source de créations de valeur pour la Communauté ?

« L'industrie pharmaceutique doit aujourd'hui accélérer sa R&D grâce à la médecine translationnelle »

Marc Cluzel

biomédicale » en France. En conséquence, l'établissement avait adopté en avril 2008 avec les autres parties prenantes ; le Curs, le CEA, l'Inra, l'Inria, l'IRD, la CPU et l'Institut Pasteur, une nouvelle organisation de la recherche académique française en instituts thématiques. Le 28 avril 2009, tous signaient pour la première fois la convention Aviesan faisant de l'ensemble des acteurs académiques un interlocuteur unique vis-à-vis des industriels de la santé. L'objectif consiste à développer, au plus haut niveau et dans tous les domaines, un continuum allant des recherches fondamentales à leurs applications, au service de l'innovation en santé humaine. Il vise également la réorganisation de la recherche, en particulier le soutien aux projets public-privé entérinés par la 4ème réunion du CSIS tenue cette fois en présence du président de la République lui-même au Palais de l'Élysée en octobre 2009. Là aussi, les classements internationaux n'ont pas dû passer inaperçus. On se souvient à ce titre des propos tenus par le chef de l'État à propos des chercheurs lors d'une visite rendue au pôle de compétitivité Alsace Biowalley le 8 décembre 2009 : « il y a ceux qui cherchent et qui trouvent, ceux qui cherchent et qui ne trouvent pas et on va les aider, et il y a ceux qui ne cherchent pas ».

De son côté, et en contre partie de la réforme, les laboratoires industriels présents au CSIS se sont engagés à doubler leurs investissements dans ces partenariats pour un montant total annuel de 62,5 M€ en 2012. Pour l'instant, seul Sanofi-Aventis s'est engagé à hauteur de 50 M€ sur 5 ans. Où en sommes-nous aujourd'hui ?

Le premier accord de collaboration public-privé vient donc d'être signé entre Sanofi-Aventis et le CIML le 10 décembre dernier. Prévu pour 3 années avec une ambition sur 5 ans, l'objectif du protocole est de travailler dans le domaine de l'immunité innée et de l'inflammation. Pour ce faire, l'engagement prévoit une mobilisation des équipes des deux parties autour de trois programmes. Ces derniers portent sur l'immunologie des maladies inflammatoires de l'intestin et de la peau avec un double objectif : faire avancer les connaissances sur les mécanismes de l'immunité innée et de l'inflammation, et ainsi identifier de nouvelles voies thérapeutiques au bénéfice des patients. Ainsi pour Marc Cluzel, cette opportunité revêt deux aspects : « celui d'adapter une approche personnalisée dans le domaine du cancer et d'intégrer le

## Accord de collaboration



savoir-faire des différents services autour du patient. L'industrie pharmaceutique doit aujourd'hui accélérer sa R&D grâce à la médecine translationnelle » Pour Kurt Stoeckli, directeur de l'Unité de recherche en Immuno-Inflammation chez Sanofi-Aventis ; « le rôle de la compréhension du fonctionnement des cellules de l'immunité innée, et notamment des cellules macrophages, dendritiques et des lymphocytes NK, dans le contrôle des cellules stressées ou infectées, et la modulation de la réponse immunitaire est prépondérant. Même si ces champs de recherche sont bien connus depuis plusieurs années note-t-il, la caractérisation des cellules reste sommaire, et il existe peu de traitements ciblant spécifiquement ces cellules. Pour explorer ces domaines, nous avons besoin d'une très forte expertise comme celle du CIML. Avec cet accord, nous allons pouvoir explorer, cartographier et découvrir de nouvelles voies thérapeutiques contre le psoriasis, la maladie de Crohn ou encore la rectocolite hémorragique »

« Avec cet accord, nous allons pouvoir découvrir de nouvelles voies thérapeutiques contre le psoriasis, la maladie de Crohn ou encore la rectocolite hémorragique »

Kurt Stoeckli

Quant à Eric Vivier, directeur du CIML à Marseille et responsable de l'unité de recherche «Cellules NK et Immunité innée » au sein de l'établissement - qui revendique à ce jour quatre essais dans sociétés de biotechnologies dont Ipsogen, Immunotech, Oz Bioscience, et Innate Pharma - il a estimé que « ce partenariat repose sur une ambition fondamentalement scientifique [...] mais avec l'objectif final d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques





Entrée principale du Centre d'immunologie de Marseille Luminy. Le centre regroupe 250 salariés dont 185 scientifiques, et défient à ce jour 12 familles de brevets avec 31 accords de licence. Le CIML est reconnu pour son expertise dans le domaine des mécanismes cellulaires liés à l'immunité innée, et essentiellement à la défense de l'organisme.  
Crédit : CIML

**innovantes** » Pour l'UMR Inserm / CNRS en effet, le programme d'étude des cellules de l'immunité innée en situation normale et pathologique revêt trois orientations prioritaires : la cartographie des cellules de l'intestin et de la peau en situation normale et pathologique, l'identification des points de contrôle de la réponse inflammatoire, et l'innovation en vaccinologie. Le CIML est ainsi reconnu pour ses compétences couvrant toutes les échelles de l'immunologie ; du moléculaire au systémique en passant par l'analyse des différentes populations cellulaires et des modèles animaux de maladies inflammatoires. Les méthodes utilisées feront appel à l'imagerie dynamique, l'ablation sélective ou encore la reconstitution in vitro, mais « la microscopie intra-vitale représente aujourd'hui un outil de découverte tout à fait fantastique » s'est enthousiasmé Eric Vivier.

Concernant les moyens financiers et humains qui seront mis en oeuvre, peu d'éléments ont filtré. On sait qu'une plateforme informatique commune sera mise sur pied pour faciliter les échanges et les transferts de connaissances. Les chercheurs de Sanofi Aventis s'immergeront pendant plusieurs mois au sein du CIML afin de soutenir les programmes, et certains académiques rejoindront les équipes de Sanofi Aventis en France et aux Etats-Unis. « Une dizaine de chercheurs au total seront mobilisés chez Sanofi Aventis / Pasteur », a indiqué Marc Chuzel. « On cherchera d'abord de chaque côté à préserver le suivi des recherches et la bonne exécution des contrats, avant d'en conclure d'autres » a rajouté André Syrota, Pdg de l'Inserm.

Les entreprises de moyenne et petite taille seront-elles concernées ?

Pas plus de réponse non plus quant au partage de la propriété intellectuelle ? Marc Chuzel a reconnu qu'il s'agissait « d'un accord inédit, et que dans toute phase pilote d'un partenariat, même s'il existait, une part de l'innovation, les deux partenaires devaient être gagnants ». Sanofi Aventis apportera son savoir-faire en pharmacologie, sa vision industrielle au plus près des besoins des cliniciens et des patients, un soutien biomédical de pointe pour les collections de tissus biologiques, et des modèles in vitro / in vivo des maladies inflammatoires.

Pour André Syrota, l'enjeu à travers l'Aviesan est de « réaffirmer le rôle de la santé dans l'économie conformément aux volontés exprimées par le CSIS », et ce faisant « d'avoir une voie d'entrée d'identification des laboratoires en sachant à qui parler ».

Même s'il ne digère toujours pas le rapport de Philippe Even, président de l'Institut Necker et professeur émérite de l'université Paris 5, sur le déclin accéléré de la recherche biologique et médicale en France de 2000 à 2010, André Syrota assure que les Instituts de recherche académique en France ont la ferme volonté de répondre aussi à cet enjeu...

D.L.  
\* depuis le 14/12/10, Marc Chuzel est expert scientifique aux côtés d'Elias Zehoumi, nommé président R&D mondiale pour les médicaments et vaccins du groupe Sanofi Aventis



Créée en décembre 2006, la Fondation Alliance BioSecure a pour mission « de faire progresser l'analyse, la compréhension et la gestion des risques de Santé Publique d'origine iatrogène, environnementale ou alimentaire, liés à des agents microbiologiques actuels ou émergents ». Regroupant ainsi plusieurs laboratoires fondateurs comme le LFB et Baxter, des associations privées de donneurs de sang à travers la Fédération Française pour le Don de Sang Bénévole (FFDSB), et bénéficiant du soutien d'établissements publics comme l'EFS et l'INVS, l'action de la fondation s'est concentrée depuis plusieurs années sur le financement de projets de recherche portant sur les maladies à prion. Prévue pour une durée initiale de 5 ans - la décision de renouvellement de son mandat devrait être prise par ses instances en juillet prochain - la fondation s'interroge aujourd'hui sur l'élargissement de son champs d'investigation aux risques liés à l'émergence des produits issus des biotechnologies. Lors de son dernier colloque, tenu au ministère de la Santé et des Sports à Paris en juin 2010, une conférence intitulée : « Risques infectieux émergents liés aux biotechnologies : principe de précaution et Innovation » fut l'occasion de rassembler des chercheurs émérites, et souvent praticiens, venus témoigner de leur expérience et de leur point de vue sur l'état des connaissances scientifiques actuelles du prion, la sécurité virale des médicaments d'origine biologique, et le principe de précaution et de gestion des risques impliqués par ce type de produit.

Paul Brown, ancien directeur de recherche au NIH, a ainsi estimé « que si des trois principales maladies à prion que sont le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), l'hormone de croissance et dure-mère, plus aucun cas n'était observé aujourd'hui, ceci n'exclutait pas pour autant l'apparition de cas épidémiques en raison de leurs durées d'incubation de plusieurs dizaines d'années ».

Selon lui, les nouveaux cas déclarés au milieu des années 2000 ont en effet apporté plusieurs enseignements : « d'une part le sang peut être infectieux au moins 3,5 ans avant l'apparition des symptômes chez le donneur, et le caractère infectieux est continu chez plusieurs receveurs. D'autre part, la transfusion est un



Logo de campagne de la Fondation lors du colloque de juin 2010, et ouvrage publié par la Fondation. 66 p. Crédit : Fondation Alliance BioSecure

## La sécurité des médicaments biologiques : une Fondation s'engage

moyen extrêmement efficace de transmettre la maladie puisque la période d'incubation de 6 à 8 ans est diminuée de moitié par rapport aux cas transmis par l'alimentation [...] Malheureusement, la plupart des laboratoires qui travaillent sur la mise au point de tests de criblage sanguin ont stoppé leurs recherches. L'absence de ces tests de dépistage constitue un frein majeur aux stratégies de prévention du risque, [...] alors que la recherche doit aussi comprendre les mécanismes qui aboutissent à la formation et l'accumulation de la protéine prion pathologique

Le prion est en effet une protéine qui ne dispose pas de génome ! Pour Joliette Coste, directrice scientifique de l'EFS Pyrénées Méditerranée « le développement d'un test plasmatique de la protéine prion anormale (PrP<sup>sc</sup>) reste jalonné de nombreux obstacles, en raison de l'absence totale de réaction immunitaire humorale, cellulaire ou inflammatoire, empêchant ainsi toute possibilité d'un diagnostic biologique non invasif au stade asymptomatique [...] La protéine étant présente à une très faible concentration dans le plasma, soit 0,1 pg/ml en phase clinique et 10 fois moins en phase asymptomatique, cela impose une technique de détection 1 million de fois plus sensible que le Western Blot. Malgré l'abandon des projets de recherche privés dans ce domaine, principalement en raison de la diminution de l'incidence de la vMCJ et des



Joliette Coste, Directrice scientifique de l'EFS Pyrénées Méditerranée.