

La Lettre de la Technopole

chimie - biologie - santé

Numéro 4
Février 2006

éditorial

Nouvelle étape vers un pôle Chimie-Biologie-Santé normand

Depuis un an, plusieurs industriels et chercheurs se sont investis à nos côtés dans un projet de structuration de la filière chimie-biologie-santé sur les thèmes "imagerie", "biomolécules/drug delivery" et "formation".

Après une phase de diagnostic territorial, d'analyse concurrentielle et d'identification de projets, il nous a paru important de vous faire partager ces premiers résultats. C'est pourquoi, nous vous avons conviés le 26 janvier dernier à une restitution des grandes lignes du projet et à une réflexion sur les prochaines étapes à engager. Invitation à laquelle près d'une centaine d'entre vous a répondu présent.

L'identification d'axes forts et de projets de recherche public/privé permet de dégager aujourd'hui un consensus fort en faveur de la poursuite de cette initiative. La Région Haute-Normandie, par la voix de son vice-président, M. Gambier, soutient la démarche et souhaite qu'elle se poursuive dans un cadre interrégional avec la Basse-Normandie.

Dans ce contexte, nous vous proposons d'aller plus loin ensemble en matière de projets coopératifs et de promotion de l'offre technologique disponible en région, tout en préparant activement une candidature au prochain appel à projets "pôle de compétitivité".

Dominique Diot
Président de la Technopole CBS
Gérant de Phytocos

sommaire

- 2 Interview**
Découverte importante dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer
CHU de Rouen et Inserm 614.
- 3 Dossier**
Carlo Erba/Réactifs-SDS
Partenaire incontournable des laboratoires d'analyses chimiques
- 4 Témoignage**
BIOGALENYS
«La biodisponibilité du médicament sous toutes ses formes»
- 5 Bilan**
Projets régionaux retenus par l'Agence Nationale de la Recherche
- 5 Disparition**
Pierre Potier - CNRS
- 6 Brèves**
- 6 Agenda**
Manifestations en Région et rendez-vous Bio de mars à avril 2006.

La Lettre de la Technopole CBS

N° ISSN en cours
Directeur de la Publication : Dominique Diot
Rédacteur en chef : Nathalie Doumeng
Comité de rédaction : Line Degueure - Catherine Delarue
Nathalie Doumeng - Jean-Charles Quirion
Conception : Exception
Photos : Biogalenys, Carlo Erba Réactifs-SDS, CHU Rouen
Impression : Sodimpal

Une équipe de chercheurs du CHU de Rouen et de l'Inserm U614 (Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen) vient de publier dans la prestigieuse revue *Nature Genetics* une importante découverte concernant les bases génétiques de la maladie d'Alzheimer. Alors que le patrimoine génétique de l'homme est normalement présent en double exemplaire, la présence de trois copies d'un gène particulier serait à l'origine du développement de certaines formes à début précoce de la maladie.

Dans quel contexte se situent vos travaux ?

Pr. Didier Hannequin* : Depuis 15 ans, nous nous intéressons aux facteurs de risque de démence et nous recherchons des familles dans lesquelles la transmission de la maladie d'Alzheimer est dite autosomique dominante, c'est-à-dire qu'elle se transmet de génération en génération. Ce type de transmission représente environ 10% des formes précoces de la maladie, qui touchent des personnes âgées de 25 à 60 ans. Dans 80 % des cas de transmission autosomique dominante, la cause de la maladie est une mutation des gènes codant

pour l'APP (protéine précurseur de l'amyloïde), ou pour la préséniline 1 ou 2. Mais les 20 % restants demeuraient inexpliqués. Par ailleurs, nous savions qu'un pourcentage élevé de personnes atteintes de trisomie 21 développe la maladie d'Alzheimer après 45 ans. Pour cette population, il était admis mais non prouvé que la cause de la maladie résidait dans la présence de 3 copies du gène APP, qui est justement situé sur le chromosome 21. La question était donc de savoir si des personnes non trisomiques et atteintes de la forme précoce de la maladie d'Alzheimer pouvaient présenter une duplication de ce gène.

"Nous jouissons d'une expertise reconnue au niveau international dans le développement de nouvelles techniques d'exploration du génome"

A quelle conclusion êtes vous parvenus ?

Dr. Dominique Champion* : Il y a encore 5 ans, les techniques d'analyse du génome ne permettaient pas une précision suffisante pour répondre à cette question. Dans

cette étude, nous avons utilisé une nouvelle technologie, développée au laboratoire et baptisée QMPSF (acronyme de Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescence Fragment). Grâce à cette méthode, nous avons effectivement détecté, dans cinq familles, une duplication du gène APP. Ceci montre qu'une copie supplémentaire de ce gène suffit à provoquer la maladie. De plus, ces personnes présentaient systématiquement dans leur famille des cas d'hématomes intra-cérébraux. Ce qui a des implications pour le clinicien, car les accidents vasculaires cérébraux n'étaient en effet pas pris en compte dans les enquêtes pour savoir si la maladie est familiale ou non.

Quelles sont les implications de cette découverte pour les autres formes de la maladie ?

Dr. Dominique Champion : De manière plus fondamentale, la compréhension de la maladie dans des cas extrêmes, tels que ceux présentés dans notre étude, est une stratégie de choix. Nos résultats impliquent en effet qu'indépendamment de la duplication, d'autres mécanismes entraînant la surexpression du gène APP suffiraient à expliquer les formes communes de la maladie.

Quel est le potentiel de la technique de la QMPSF ayant permis cette découverte ?

Pr. Thierry Frébourg* : La méthode QMPSF, brevetée par l'Inserm et l'Université de Rouen, permet de détecter des anomalies de dosage des gènes qui étaient très difficilement détectables jusqu'en 2001 ! Chaque mois, depuis trois ans, nous recevons et formons sur cette technique des généticiens venant d'équipes Françaises ou Européennes. Nous jouissons ainsi



d'une expertise reconnue au niveau international dans le développement de nouvelles techniques d'exploration du génome. Il faut savoir que le laboratoire de Rouen, grâce à cette expertise technologique, réalise le diagnostic de maladies génétiques fréquentes telles les formes héréditaires du cancer du côlon ou d'amyotrophie spinale infantile, pour l'ensemble de la France ! Depuis février 2005, nous avons un projet de création de société de biotechnologie pour produire des kits de diagnostic. Ce projet est incubé par la région Haute-Normandie, et cette entre-

prise fera l'objet d'une candidature au concours d'aide à la création d'entreprises innovantes. Il aurait été bien plus facile certes de créer cette société en Angleterre, aux Pays-Bas ou aux Etats-Unis, mais ma priorité est la création d'emploi dans la région. Malheureusement, ce qui demande deux mois ailleurs, demande parfois deux ans en France... Le campus hospitalo-universitaire de Rouen regroupant sur un site géographique les services cliniques du CHU et les laboratoires de recherche Inserm et CNRS de la Faculté de Médecine et de Pharmacie a un potentiel très

attractif pour l'implantation d'entreprises de biotechnologie. Ce campus a aujourd'hui une lisibilité médicale et scientifique qui n'existait pas il y a 10 ans. Pour valoriser ce potentiel sur le plan économique, il faudrait montrer plus de réactivité, comme a su le faire la région nantaise ou strasbourgeoise. Il faut décomplexer notre région !

* : Pr. Didier Hannequin, responsable du centre Mémoire de Ressources et de recherche de Haute-Normandie, département de Neurologie, CHU de Rouen.

Dr. Dominique Campion, Inserm U614, Centre Hospitalier du Rouvray.

Pr. Thierry Frébourg, directeur de l'Inserm U614 et chef du service de Génétique du CHU de Rouen.

Dossier

Carlo Erba/Réactifs-SDS

Partenaire incontournable des laboratoires d'analyses chimiques

Leader en France sur le marché de la distribution de solvants pour la chromatographie, la société Carlo Erba Réactifs-SDS dispose d'une usine de production moderne sur le site de Val-de-Reuil. Préoccupée par son intégration dans l'environnement, la société a mis au point un système de conditionnement en navette qui limite les risques, comme les déchets.

Installée depuis 1992 sur le site de Val-de-Reuil, la société Carlo Erba Réactifs-SDS réalise la moitié de son chiffre d'affaires avec les grandes entreprises pharmaceutiques (Janssen-Cilag, Pfizer, ou Valois-Pharm) qui sont situées à proximité de son unité de production. "Nous employons 150 personnes en France, dont une soixantaine sur le site de Val-de-Reuil, indique Philippe Lebas, directeur commercial. Le deuxième site, racheté à la société SDS il y a 2 ans, est situé à Peypin, près d'Aix-en-Provence, ce qui nous assure une bonne couverture en termes de logistique. Le dernier site de production est localisé en Italie".



Vue aérienne du site

L'essentiel de l'activité de Carlo Erba Réactifs-SDS, dont le chiffre d'affaires en France avoisine 25 millions d'euros, concerne la distribution de produits chimiques à destination des industries pharmaceutiques, chimiques ou agro-alimentaires. "Nous sommes très présents sur le marché des laboratoires de recherche et d'analyses chimiques, qui connaît une croissance en volume de 5 à 6 % par an", précise Philippe

Lebas. Avec 400 000 litres par an, Carlo Erba Réactifs-SDS est ainsi le leader en France sur le créneau des solvants utilisés en chromatographie liquide.

La société est par ailleurs numéro deux dans l'hexagone, derrière l'allemand Merck, en ce qui concerne les acides, bases, ou les solutions titrées.

«Nous achetons directement la molé-

cule, explique Philippe Lebas. Nous la purifions, la contrôlons et la conditionnons selon les Bonnes Pratiques de Fabrication.»

"Nous sommes très présents sur le marché des laboratoires de recherche et d'analyses chimiques"

«Il n'y a pas de recherche fondamentale à proprement parlé sur notre site, mais plutôt de la recherche appliquée. Nous ne mettons pas au point de nouvelles molécules, mais cherchons à satisfaire les exigences croissantes des

Chaîne de conditionnement



Témoignage

Jeune entreprise innovante, la société Biogalenys a développé une expertise reconnue dans le passage transmembranaire des principes actifs. Elle offre à ses clients une palette de tests in vitro et in vivo permettant de mesurer la biodisponibilité des comprimés, patchs, crèmes, gels ou lotions. Ce qui lui permet de proposer une aide à l'orientation stratégique dans le développement de formes galéniques pour l'industrie pharmaceutique, vétérinaire et cosmétique.



Siège de la société Carlo Erba Réactifs-SDS à Val-de-Reuil

clients en ce qui concerne la pureté des solvants. Nous réalisons aussi des produits à façon, des mélanges."

La société exporte 10 % de sa production vers la Corée, la Thaïlande ou le Brésil, et le site de Val-de-Reuil sert également de plate-forme de distribution vers le Benelux pour les produits sortant de l'usine italienne.

L'usine de Val-de-Reuil se veut aussi un exemple en matière de respect de l'environnement, elle est certifiée ISO 9001 (norme de qualité) et ISO 14001 (norme environnementale).

"Comme nous sommes très soucieux de notre intégration dans l'environnement, nous proposons depuis une dizaine d'années une distribution en emballages navette», rappelle Philippe Lebas. «Les produits sont conditionnés dans des bidons à usage multiple en inox, pouvant contenir de 5 à 2 500 litres, qui sont dédiés à un client et un produit. Cela représente maintenant 20 % en volume de notre production. Par ce service, nous apportons une solution aux problèmes des déchets et de sécurité liés à la distribution et à l'utilisation de produits chimiques".

BIOGALENYS

La biodisponibilité du médicament sous toutes ses formes

Quitter Paris pour profiter des possibilités offertes par la région Haute-Normandie, tel est le pari réussi de Pascal Svinareff, gérant de Biogalenys. Créée en 2003, cette société de service indépendante, spécialisée dans l'étude du passage des principes actifs et des médicaments à travers les membranes biologiques, a ainsi intégré en mars 2005 la Biopépinière "relais" située sur le site de l'IUT d'Evreux.

En attendant son installation sur le site définitif du BioNormandie Parc, qui devrait ouvrir ses portes courant 2007 sur la commune de Miserey, près du CIT, Biogalenys a aussi récemment intégré la plate-forme technologique



Pascal Svinareff

d'Evreux, qui a obtenu son statut de Groupement d'Intérêt Public Innovation et Transfert de Technologie (GIP IIT). «*Biogalenys utilise des technologies innovantes qui lui apportent une expertise dans la détermination de la perméabilité apparente et le calcul de la fraction absorbée de principes actifs sur les différents segments intestinaux (duodénum, jéjunum, iléon et côlon)*», explique Pascal Svinareff. «*Nous utilisons par ailleurs des modèles cellulaires, du type CaCo2. Nous travaillons aussi sur le passage transdermique de gels, crèmes ou de patches. De manière générale, nous testons l'efficacité ou l'amélioration d'une forme galénique. Pour nos travaux, nous recherchons une animalerie conforme. Celle du CIT, à seulement quelques kilomètres de là, est justement reconnue au niveau*

international, ce qui facilitera grandement notre travail à l'avenir !». Mais Biogalenys va au-delà des modèles animaux, et pour obtenir des résultats plus proches de la réalité, la société s'est rapprochée du monde hospitalier pour accéder à du matériel humain. «*Pour répondre rapidement à la demande des clients, nous avons établi des partenariats avec le CHU de Rouen et le CHI d'Evreux, qui nous fournissent les matériels biologiques permettant de mesurer directement sur l'humain la biodisponibilité des produits testés*». La société est en effet un modèle d'implantation dans son environnement académique et industriel. «*Nous avons développé des collaborations avec l'IUT d'Evreux, le Laboratoire de microbiologie du froid, et l'ADIP Pharm. Nous avons aussi un projet de recherche avec la société*

InCyclo». Biogalenys compte parmi ses clients aussi bien des PME, que des grands groupes des industries pharmaceutiques, cosmétiques, ou agro-alimentaires. Des entreprises telles que Fovea, Urogen, Faust Pharmaceuticals, ou encore l'Oréal lui confient ainsi leurs études.

En novembre dernier, Pascal Svinareff a participé au 9^{ème} Carrefour Européen des Biotechnologies à Lille, où il était accueilli sur le stand de la Technopole CBS : «*Ce fut une expérience très formatrice quant à la façon de présenter la société et de faire passer notre message. Dans le cadre de la convention d'affaires, qui s'est déroulée en parallèle du salon, nous avons également pu nouer des contacts fructueux. La Technopole CBS apporte indéniablement une dynamique*».

Pascal Svinareff sur le stand de la Technopole lors du CEB 2005 à Lille.



Pascal Svinareff est confiant pour la suite. «*Avec l'ouverture du BioNormandie Parc, ce sont de nouveaux laboratoires et de nouvelles compétences qui s'installeront dans la région. De notre côté, après deux embauches en 2005, nous espérons recruter prochainement dans le vivier qu'est l'Université de Rouen et son antenne à Evreux*». Une intégration réussie donc !

Contact : Pascal Svinareff
Tél : 02.32.26.34.04
pascal.svinareff@wanadoo.fr - www.biogalenys.com

Bilan

Projets régionaux retenus par l'Agence Nationale de la Recherche

Parmi les projets retenus par l'ANR en 2005, quatre projets émanant d'équipes de recherche régionales dans la filière chimie/biologie bénéficieront d'une enveloppe financière d'un montant global de plus de 500 000 euros.

Les thèmes "Formation des corps lipidiques et protéiques chez l'arabette et le colza" et "Endocytose d'un récepteur kinase impliqué dans la reconnaissance du grain de pollen chez les végétaux", menés sous la direction du Pr. Paris (CNRS UMR 6037)¹, feront chacun l'objet d'un contrat de recherche.

A l'honneur également, le Pr. X. Pannecoucke (UMR-CNRS 6014)² qui a été sélectionné pour le projet "Marquage spécifique d'oligosaccharides : applications en glycobiologie

végétale et étude de l'activité glycosyl-transférase" dans le cadre de l'appel d'offres jeunes chercheurs 2005. L'équipe "structure/fonctions des glucides" du Pr. P. Lerouge (CNRS UMR 6037) sera associée au programme.

Dans le cadre du programme national "Cardiovasculaire, Obésité, Diabète", c'est le projet "Déterminants du remodelage ventriculaire post-infarctus : analyse fonctionnelle et protéomique dans des modèles expérimentaux et chez l'homme" du Pr. V. Richard (Inserm U644)³ qui a été retenu. Il sera développé en collaboration avec l'unité Inserm 744 de l'Institut Pasteur de Lille.

Enfin, le projet "Etude de l'oxydation de polluants organiques associés aux particules atmosphériques : développements analy-

tiques, réactivité et toxicité", déposé dans le cadre d'un "programme blanc" chimie par l'équipe du LEMA (UPRES EA 3222)⁴, et les unités CNRS 5803 et 5472 de l'Université de Bordeaux, a été sélectionné.

1 : Unité mixte de recherche "Glycobiologie et Transports chez les Végétaux", dirigée par le Pr. Faye au sein de l'Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides à l'Université de Rouen.

2 : Unité mixte de recherche dirigée par le Pr. Quirion à l'Institut de recherche chimie organique fine de Rouen.

3 : Unité "Pharmacologie de l'adaptation endothéliale et de la dysfonction cardiaque" dirigée par le Pr. Thuillez à la faculté de médecine et pharmacie de Rouen.

4 : Laboratoire d'Ecotoxicologie - Milieux aquatiques dirigé par le Pr. Le Boulenger à l'Université du Havre.

Disparition d'un brillant chercheur en pharmacie, à l'origine de la découverte de deux molécules majeures dans le traitement du cancer.

Le chimiste Pierre Potier, membre de l'Académie des Sciences et médaille d'or du CNRS (1998), est mort le 3 février dernier, à l'âge de 71 ans. Brillant chercheur, Pierre Potier a fait l'essentiel de sa carrière à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) de Gif sur Yvette, qu'il a dirigé de 1989 à 2000. Il a notamment été à l'origine de très importantes percées contre le cancer. Mariant recherches fondamentale et appliquée avec succès, il a mis au point avec son équipe un test biologique simple, permettant d'évaluer l'inhibition de la polymérisation ou de la dépolymérisation de la tubuline. Ce test permet de déterminer si certaines

molécules possèdent ou non des propriétés anti-mitotiques. Puis, il a dirigé les travaux concernant la découverte de deux molécules. Tout d'abord, la navelbine, développée par les Laboratoires Pierre Fabre et utilisée pour le traitement de certains cancers bronchiques et du sein, puis le taxotère développé par Rhône Poulenc Rorer, qui est devenu un des médicaments anticancéreux les plus utilisés au monde. Le chiffre d'affaires dégagé par ces deux molécules est tel que les royalties générées représentent encore aujourd'hui une part très importante des revenus du portefeuille de brevets du CNRS. Dernièrement, il a travaillé à une autre découverte majeure liée au traitement du diabète de type II.

Grand chercheur et homme d'affaires avisé, Pierre Potier a su rapprocher avec succès le monde de la recherche académique et celui de l'industrie.

Brèves

Les sites Pfizer d'Angers et de Val de Reuil repris par Fareva

La Sté Pfizer a annoncé le 7 novembre 2005 le nom du repreneur des sites d'Angers et de Val-de-Reuil. Il s'agit du groupe français Fareva (250 M€ de CA), spécialisé dans la sous-traitance pharmaceutique, la cosmétique et le conditionnement de produits ménagers. Cette acquisition va lui permettre de doubler de taille dans la pharmacie, et de se renforcer notamment dans les formes injectables et lyophilisées. Les deux sites continueront à travailler pour Pfizer dans le cadre d'un contrat de sous-traitance.

Source : les Echos - 9 novembre 2005

Delpharm compte une usine de plus en France

Le premier façonnier pharmaceutique français Delpharm, spécialisé dans les formes liquides et sèches, vient d'acquérir l'usine de l'allemand Schering à Lys-Lez-Lannoy (59). La reprise de cette unité spécialisée dans la fabrication de formes sèches spéciales (contraceptifs et médicaments hormonaux) permettra au groupe Delpharm d'élargir son marché et de prendre une dimension européenne, voire mondiale, puisque le site de Lys-lez-Lannoy est en cours d'agrément par la FDA.

Source : Actulabo - 30 novembre 2005

Pharmalog repris par son management

En s'associant à une partie du management de l'entreprise et à Normandie PME Gestion, Marc Bertrand, Directeur Général de Pharmalog, vient de racheter la société au groupe Premium Logistics. Distributeur-répartiteur de produits pharmaceutiques, Pharmalog s'appuie aujourd'hui sur deux plates-formes (Val-de-Reuil et Orléans), et entend développer ses activités de distribution.

Source : Actulabo - 16 novembre 2005

Lubrizol augmente ses capacités à Rouen

La direction de Lubrizol France a annoncé un investissement de 15 M€ sur son site de Rouen (254 salariés). Celui-ci récupérera la majeure partie des productions du site de Bromborough (GB). L'investissement intègre deux nouvelles unités de fabrication d'additifs et le renforcement des infrastructures de stockage. La mise en service est prévue début 2007, avec la création d'une dizaine d'emplois.

Source : Info Chimie Magazine - novembre 2005

Nouvelle formule pour la bourse régionale doctorale

Les bourses régionales doctorales attribuées par la Région Haute-Normandie deviennent des allocations recherche et prendront désormais en charge la couverture sociale des bénéficiaires, sans modification de montant pour les allocataires. Un appel d'offre sera lancé dès le printemps prochain auprès des établissements de recherche pour l'attribution de 20 allocations pour la rentrée 2006.

8^{ème} concours d'aide à la "création d'entreprises innovantes"

Le coup d'envoi du 8^{ème} concours national d'aide à la création d'entreprises innovantes a été donné le 23 décembre dernier par François Goulard, Ministre délégué à la Recherche. Les porteurs de projet pourront selon le degré de maturité de leur projet, concourir dans deux catégories : "création-développement" ou "émergence".

Les dossiers sont disponibles sur : www.recherche.gouv.fr et www.oseo.fr ou à retirer auprès d'Oséo Anvar au : 02 35 71 14 71.

Date limite de dépôt des candidatures : 28 février 2006.

15 mars 2006

Colloque «Maîtrise de la qualité sanitaire : vers le concept d'usine sèche»

Palais des Congrès Le Cadran - Evreux.
Organisé par la Plate-Forme Technologique d'Evreux.

Contact : H. Morin - 02 32 29 15 18

16 mars 2006

Conférence «Comment gérer le développement et les levées de fond d'une entreprise de biotechnologie» par M. Raymond Andrieu, créateur de la Sté BIORING (Sté spécialisée dans les valves cardiaques biologiques).

Maison Commune - Val de Reuil.
Organisée par la Technopole Chimie-Biologie-Santé.

Contacts : N. Doumeng / C. Rangée
02 32 25 59 59

17 mars 2006

9^{ème} Journée de l'Ecole Doctorale Normande Chimie-Biologie

Maison de l'Université - Université de Rouen.
Organisée par les Universités de Rouen, Caen, le Havre et avec le concours de l'IFRMP23.

Contacts : M. Lerouge 02 35 14 63 94
M. Plé 02 32 52 24 48
M. Vaudry 02 35 14 66 24

31 mars 2006

2^{ème} Journée d'Information dans la filière Chimie-Biologie-Santé.

Palais des Congrès Le Cadran - Evreux.
Organisée par la Communauté d'Agglomération d'Evreux et la Technopole CBS.

Contact : F. Rosolen - 01 40 09 08 07
www.bionormandieparc.com

9, 10 et 11 avril 2006

8^{ème} Congrès ANORCQ (Anglo Normand Organic Chemistry Colloquium).

Cambridge.
Contact : J. Maddaluno - 02 35 52 24 46

Rendez-vous Bio pour les prochains mois

8-10 mars

Biosquare 2006 - Genève
www.ebdgroup.com/biosquare/

14-17 mars

Eurocancer 2006/Biomedec/ Bio Entrepreneur - Paris
www.eurocancer.com/

28-31 mars

Forum Labo & Forum Biotech 2006 - Paris
www.forumlabo.com

9-12 avril

BIO - Chicago
www.bio.org