

**N° 92 – 2015**

(26 janvier 2015)

## **Euicrof 2015 – 2èmes rencontres européennes de la recherche clinique**



Les deuxièmes rencontres européennes de la recherche clinique se tiendront à Paris du 2 au 4 février 2015. Organisée par l'association européenne des CRO, l'EUCROF, la manifestation est destinée à l'ensemble des acteurs de la recherche clinique (industrie pharmaceutique, biotech, industrie du dispositif médical, CRO, associations de patients, autorités réglementaires...). Les conférences s'intéresseront notamment à l'application de la nouvelle réglementation européenne sur les essais cliniques, à la transparence dans les études, aux spécificités des études cliniques dans les domaines de la biotech et du dispositif médical, aux études pédiatriques et aux perspectives de la recherche clinique en 2020. Pour en savoir plus : <http://www.euicrof-conference.eu/home/>

### **Sommaire**

#### **France**

- ◆ **Alexion** s'implante à l'Institut **Imagine**
- ◆ **L'OPECST** planche sur les **biosimilaires**
- ◆ **BioCollections** s'installera à la **Pitié-Salpêtrière**
- ◆ **Guide de la Jeune Entreprise Innovante**
- ◆ Plus de 53 % des entreprises françaises mènent des activités innovantes

#### **Essais cliniques**

- ◆ Programme **Acsé** pour faciliter l'accès aux thérapies ciblées

#### **Produits**

- ◆ Deux nouvelles AMM américaines pour **Novartis**
- ◆ Un CHMP sous le signe des **anti-infectieux**
- Carnet**
- ◆ **Erytech Pharma** et **Promethera** changent de dirigeant

## France

### ◆ Alexion s'implante à l'Institut Imagine

Déjà présent en France depuis 2005, l'américain Alexion Pharmaceuticals vient de choisir l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) *Imagine* pour implanter son nouveau centre de R&D. Nommé « Centre R&D Alexion Paris », celui-ci devient le premier laboratoire de recherche que ce spécialiste américain des maladies rares met en place en dehors des Etats-Unis. Il sera situé dans les locaux d'*Imagine*, au coeur du campus de l'hôpital Necker-Enfants Malades, à Paris, et devrait abriter une équipe d'une vingtaine de chercheurs et de scientifiques dont le recrutement doit débiter prochainement.

Actif dans les domaines des maladies rares en hématologie, néphrologie, transplantation, neurologie, maladies métaboliques et maladies inflammatoires, Alexion Pharmaceuticals commercialise Soliris® (eculizumab), autorisé dans le syndrome hémolytique et urémique atypique et dans l'hémoglobulinurie paroxystique nocturne. Alors que cet anticorps monoclonal est également en développement clinique pour le [retard de fonctionnement du greffon](#) et pour la [myasthénie auto-immune réfractaire](#), le porte-feuille de l'américain compte aujourd'hui plusieurs candidats (anticorps monoclonaux, thérapie enzymatique de substitution) pour le traitement de maladies métaboliques et de maladies inflammatoires rares (syndrome des antiphospholipides, réaction du greffon contre l'hôte, hypophosphatasie...). L'établissement de son nouveau centre de R&D au sein de cet institut dédié aux maladies rares va lui permettre d'être en contact étroit avec les 23 laboratoires de recherche, les sept services cliniques, et les 12 centres de référence maladies rares de ce pôle d'excellence en génétique. On notera d'ailleurs que plusieurs de ces centres de référence s'inscrivent directement dans le périmètre des travaux de R&D de l'américain (déficits immunitaires héréditaires, maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte, maladies rares digestives intestinales, maladies héréditaires du métabolisme...)

Alors que l'attractivité de la France pour l'industrie pharmaceutique est régulièrement remise en question, avec, en particulier un recul des investissements réalisés dans l'appareil productif français (*BioPharmAnalyses* n°79), la décision d'Alexion Pharmaceuticals a été saluée par Emmanuel Macron. Dans son communiqué, le ministre de l'Economie, de l'Industrie et du Numérique souligne que « *ce choix confirme l'excellence internationale de la recherche médicale française, et l'environnement attractif que propose la France aux entreprises innovantes* » et y voit le signe de la nécessité de « *poursuivre le travail engagé depuis deux ans, pour inciter les entreprises internationales à investir davantage dans notre pays* ».

### ◆ L'OPECST planche sur les biosimilaires

Avec maintenant plus d'une quinzaine de biosimilaires autorisés en Europe, dont le [premier biosimilaire d'anticorps monoclonal](#), Inflectra® (infliximab – biosimilaire de Remicade®) et le premier biosimilaire du Lantus® de Sanofi, [Abasria®](#), ces médicaments sont depuis plusieurs mois au cœur d'une actualité active qui a vu notamment l'organisation et la publication en France et en Europe de plusieurs séminaires et [documents d'information](#). Alors que sept des dix médicaments les plus vendus dans le monde sont des produits biotech qui ont déjà perdu ou vont perdre leurs brevets dans les quatre ans à venir, les économies générées par l'utilisation des biosimilaires en Europe a été évaluée à plus de 33 milliards pour la période 2007. Les enjeux sont donc majeurs pour les Etats et

leurs systèmes de santé. En France, où l'analyse des [ventes de médicaments en 2013](#) publiée en juin dernier par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) montre une place prépondérante des produits biotech parmi les médicaments les plus vendus en valeur à l'hôpital et en ville, le marché des biosimilaires reste néanmoins balbutiant et n'a représenté qu'un chiffre d'affaires (en prix fabricant) de 54 millions d'euros en 2013 (*BioPharmAnalyses* n°68).

Une situation qui, manifestement, a dû interpeller l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST), qui tiendra jeudi 29 janvier une audition sur les médicaments biosimilaires. Organisée par la présidente de la Commission des Affaires sociales de l'Assemblée nationale, Catherine Lemorton, et par les président et vice-président de l'OPECST, le député Jean-Yves Le Déaut et le sénateur Bruno Sido, cette session de travail sera centrée sur les enjeux scientifiques, économiques, sociaux et juridiques de ces médicaments. Une première table ronde sera consacrée au point de vue des scientifiques sur les effets des médicaments biosimilaires et à l'insertion des médicaments biosimilaires dans le système de santé, avec notamment les interventions du président de la HAS, Jean-Luc Harousseau, du directeur général de la Santé (DGS) Benoit Vallet, du directeur par intérim des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie de l'ANSM, du directeur de la sécurité sociale (DSS), du Leem, du Gemme Biosimilaires et de l'Ordre des pharmaciens. La seconde table ronde s'interrogera sur l'intérêt de développer le marché des biosimilaires et sur leurs enjeux juridiques avec les interventions du responsable du département des produits de santé à la Cnamts, d'économistes de la santé et de juristes. Cette audition sera retransmise en direct sur le site de l'Assemblée nationale et restera ensuite disponible sur le site de l'[OPECST](#) pendant trois mois.

#### ◆ **BioCollections s'installera à la Pitié-Salpêtrière**

La plateforme BioCollections est maintenant lancée officiellement. Créé en juin 2011 à l'initiative de quatre fondations de recherche médicale, (Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière (ICM), fondation Arsep, fondation Voir et Entendre, fondation Fondamental), le projet est maintenant entré dans sa phase « physique » avec le dépôt du permis de construire des locaux qui abriteront la structure sur le site de l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière, à Paris. Les travaux devraient débuter en avril prochain pour une livraison de la plate-forme prévue pour novembre.

BioCollections, qui a pour mission d'assurer la gestion, la conservation, la préparation et la valorisation d'échantillons biologiques annotés dans les pathologies neurologiques, neurosensorielles et psychiatriques, sera localisé dans le bâtiment Roger Baillet, à côté de l'Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière (ICM). La structure disposera de laboratoires et de locaux dédiés spécifiquement au stockage des échantillons biologiques ; y seront en particulier regroupées les différentes collections des centres de ressources biologiques (CRB) partenaires telles que la banque d'ADN et de cellules de l'ICM sur la maladie de Parkinson, les dégénérescences cérébelleuses, l'autisme, la dépression post-partum, la banque CRB-REFGENSEP dédiée à la sclérose en plaques avec à la fois des panels de cas familiaux et de cas sporadiques, la banque OncoNeurotek de tumeurs du système nerveux central et du système nerveux périphérique de la Pitié-Salpêtrière, ainsi que les collections du CRB de l'Institut de la Vision sur les rétinopathies pigmentaires. Les échantillons référencés et couplés avec les données cliniques et analytiques associées sont répertoriés dans un [catalogue](#) en ligne et sont accessibles aux chercheurs publics et privés après validation de la demande par BioCollections.

Outre le soutien des fondations à l'origine de BioCollections, l'initiative a reçu le soutien financier de la Ville de Paris et de la Région Ile-de-France et a obtenu un financement de 2,23 millions d'euros dans le cadre de l'appel d'offres Plateformes de la Direction Générale des Entreprises (DGE) du ministère de l'Economie. Alors que cet outil mutualisé permet de centraliser les échantillons et de

faciliter leur mise à disposition pour des travaux de R&D (recherches épidémiologiques, validation de biomarqueurs...) et de recherche clinique, l'objectif revendiqué est d'inciter les industriels de la pharma et les PME biotech à réaliser leurs recherches en France. Ici, explique Benjamin Leperchey, sous-directeur des industries de santé et des biens de consommation à la DGE, « *le pari est qu'ensuite les industriels installent aussi leur production en France* ». L'élargissement des collections disponibles est d'ores et déjà l'ordre du jour, mais reste centré sur la thématique des neurosciences.

**Pour en savoir plus :** BioCollections (<http://bio-collections.org/>)

### ◆ **Guide de la Jeune Entreprise Innovante**

Créé par la loi de finances pour 2004, le statut de Jeune Entreprise Innovante (JEI) se positionne parmi les outils majeurs de l'attractivité et de la compétitivité de la France pour les jeunes sociétés de R&D. Au moment où la [Commission européenne](#) vient de reconnaître l'efficacité de ce statut en le classant au premier rang des dispositifs d'incitation fiscale à la R&D, la publication du Guide de la Jeune Entreprise Innovante tombe à point nommé. Réalisé par Lison Chouraki, commissaire aux comptes spécialisée en entreprises innovantes de biotechnologies et de hautes technologies, l'ouvrage propose en 386 pages une synthèse des informations comptables, financières, fiscales, juridiques, pratiques et sociales à connaître pour la création et le développement d'une jeune entreprise innovante. A jour de la loi de finances 2015 et des toutes dernières mesures relatives au statut d'étudiant-entrepreneur et des nouveaux plans PEA-PME, le guide développe le financement et la valorisation de l'entreprise innovante, les différents dispositifs fiscaux pour la recherche et l'innovation (statut de JEI, crédit impôt recherche, crédit impôt innovation) ainsi que la gestion de la jeune entreprise innovante (propriété intellectuelle, responsabilité et protection des dirigeants, recrutement, rémunérations, aides, subventions...). Un outil clair et ponctué de nombreux conseils et remarques pour appréhender et intégrer les avantages de l'environnement fiscal et réglementaire de l'innovation en France.

« *Guide de la jeune entreprise innovante* ». Lison Chouraki. Dunod.

### ◆ **Plus de 53 % des entreprises françaises mènent des activités innovantes**

Les derniers chiffres d'Eurostat montrent un recul de l'innovation dans l'Union européenne. La proportion d'entreprises menant des activités d'innovation est ainsi passée sous la barre des 50 % sur la période 2010-2012. Après un pic à 52,8 % atteint en 2008-2010, seules 48,9 % des entreprises de dix employés et plus ont déclaré avoir mené des activités d'innovation pendant la période 2010-2012. Ici, l'innovation a concerné essentiellement l'organisation et le marketing (27,5 % et 24,3 % des entreprises) devant les produits et les procédés (23,7 % et 21,4 %). Allemagne, Luxembourg et Irlande occupent le trio de tête avec des proportions d'entreprises ayant mené des activités d'innovation atteignant respectivement 66,9 %, 66,1 % et 58,7 %. Allemagne et Luxembourg arrivent également au premier rang des entreprises innovantes en matière de produits et de procédés avec des taux de 55% et de 48,5 % devant la Belgique (46,5 %), la Suède (45,2 %), la Finlande (44,6 %) et les Pays-Bas (44,5 %). Dans le domaine de l'innovation en organisation, le trio de tête est aussi composé des mêmes pays, Luxembourg (53,5 %), Irlande (50,8 %) puis Allemagne (47,6 %).

Sur l'ensemble des pays européens, la baisse de la proportion d'entreprises menant des activités d'innovation est notable en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Pologne et au Portugal. Ces résultats sont ainsi passés de 79,3 % en 2008-2010 à 66,9 % sur 2010-2012 en Allemagne ; de 60,9 % à 55,6 % en Belgique ; de 41,4 % à 33,6 % en Espagne ; de 28,1 % à 23 % en Pologne et de 60,3 % à 54,6 % au Portugal. La France, qui se place en 9<sup>ème</sup> position, garde une position stable avec 53,4 % des entreprises ayant mené des activités d'innovation sur 2010-2012 contre 53,5 % en 2008-2010 et 50,2 % en 2006-2008. L'Italie, en 4<sup>ème</sup> position, maintient également son niveau d'innovation

avec des proportions de 56,1% en 2010-2012 contre 56,3 % en 2008-2010. Enfin, le Royaume-Uni, avec 50,3 % d'entreprises innovantes progresse de six points par rapport à 2008-2010.

---

## Essais cliniques

### \* Cancer – Oncologie

#### ◆ Programme AcSé pour faciliter l'accès aux thérapies ciblées

Alors que les autorisations de mise sur le marché sont délivrées pour le traitement d'un cancer d'un organe déterminé, comment ouvrir l'accès aux thérapies ciblées à des patients dont la tumeur affecte un autre organe mais présente la même altération génétique ? Tel est l'objectif du programme AcSé lancé en juin 2013 par l'Institut national du cancer (INCa), en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Destiné à des patients cancéreux en situation d'échec thérapeutique, ce programme fait donc abstraction de la localisation tumorale pour privilégier une approche basée sur la nature des mutations identifiées dans la tumeur. Deux protocoles adaptatifs ont été mis en place, l'un avec le crizotinib, inhibiteur de trois tyrosine kinases (ALK, MET et ROS1), et l'autre avec le vémurafenib, inhibiteur de la sérine-thréonine kinase BRAF. Ouvert en juillet 2013 et coordonné par le professeur Gilles Vassal de l'Institut Gustave Roussy, le protocole AcSé crizotinib est maintenant en cours dans 152 centres en France et 25 centres supplémentaires sont en cours d'ouverture. Plus de 4000 patients se sont ainsi vu proposer un diagnostic génétique de leur tumeur afin de déterminer si celle-ci présentait une des trois cibles du crizotinib et 105 patients sont maintenant inclus dans l'étude. Alors qu'une vingtaine de pathologies cancéreuses différentes sont représentées dans cet essai, les cohortes comprennent notamment des patients atteints de cancer du poumon avec une anomalie de ROS1 ou de MET, de cancer colorectal avec une anomalie de MET ainsi que des cancers rares (neuroblastome, sarcomes des tissus mous). Une cohorte vient également d'être ouverte pour des patients atteints de cancer de la thyroïde avec des altérations ALK. Quant à l'essai AcSé vémurafenib coordonné par le professeur Jean-Yves Blay du Centre Léon Bérard, il vient tout juste d'être lancé et devrait être ouvert dans une centaine de centres en France. L'étude vise à évaluer l'efficacité du vémurafenib chez environ 500 patients atteints de différents types de cancer mais présentant une mutation V600 du gène BRAF. Si le spectre d'action est *a priori* plus étroit que dans le cas du crizotinib, la présence de ces mutations BRAF a été observée dans de nombreux cancers, souligne le professeur Blay. Des groupes de 30 à 50 patients seront constitués par type de cancer (cancer du poumon non à petites cellules, ovaire, thyroïde, prostate, vessie, cholangiocarcinome, GIST, myélome multiple, leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes, autres cancers avec une altération activatrice de BRAF). Ici, le protocole est similaire à celui mis en œuvre pour le crizotinib, avec, au préalable, l'identification de la présence de la mutation BRAF V600 grâce au soutien des 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers financées par l'INCa.

Avec le programme AcSé, l'objectif est d'évaluer l'intérêt d'ouvrir les indications de prescription de thérapies ciblées à d'autres cancers en se basant sur le profil génétique de la tumeur. Il s'agit non seulement de donner une chance supplémentaire à des patients en échec thérapeutique mais aussi d'étudier la possibilité d'élargir les options de traitement et de prendre plus vite des décisions cruciales pour les patients. A l'issue de ce programme, trois possibilités théoriques devraient ainsi être accessibles. En cas de mise en évidence d'une activité, l'essai pourrait être poursuivi en conservant la cohorte ouverte. L'industriel à l'origine du produit évalué peut aussi choisir de mettre en place une

étude pivotale pour faire une demande d'AMM. Enfin la dernière possibilité concerne le dépôt d'une demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) auprès de l'ANSM. Pour Agnès Buzyn, présidente de l'INCa, une des évolutions possibles du programme AcSé est de l'élargir à de nouvelles thérapies ciblées pour lesquelles la cible visée a déjà été identifiée dans un nombre suffisant de tumeurs ou à des combinaisons de thérapies ciblées.

---

## Produits

### ◆ Deux nouvelles AMM américaines pour Novartis

L'année 2015 débute sous d'heureux auspices pour le suisse Novartis qui vient d'obtenir l'autorisation de deux nouveaux médicaments aux Etats-Unis. Le premier, [Cosentyx®](#) (secukinumab) a été approuvé par la FDA pour le traitement du psoriasis. Cet anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 17A (IL-17A) a été autorisé fin décembre 2014 au Japon pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique. Son approbation en Europe devrait aussi intervenir rapidement, le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne du médicament lui ayant délivré un avis favorable fin novembre pour le traitement du psoriasis.

Le deuxième produit de Novartis autorisé aux Etats-Unis ce mois-ci, [Bexsero®](#) est un vaccin pour la prévention des infections invasives à méningocoque de sérotype B chez les 10-25 ans. Ce vaccin, qui a obtenu le statut de *Breakthrough Therapy*, utilise quatre antigènes recombinants issus de protéines de liaison et des vésicules membranaires externes de la bactérie. Il s'agit du deuxième vaccin autorisé par la FDA pour la prévention de cette infection chez des patients de 10 à 25 ans. Le précédent, le [rLP2086](#) de Pfizer, a obtenu le feu vert de l'agence américaine fin octobre 2014. Doté lui aussi du statut de *Breakthrough Therapy*, ce vaccin exploite la lipoprotéine membranaire LP2086, protéine de liaison du facteur H que la bactérie utilise pour échapper à la lyse induite par le système du complément.

### ◆ Un CHMP sous le signe des anti-infectieux

La dernière réunion du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne du médicament Nouveaux antibiotiques en Europe vient de délivrer un avis favorable à trois produits candidats au traitement de pathologies infectieuses. Deux nouveaux antibiotiques, [Sivextro®](#) (tedizolid phosphate) de Cubist Pharmaceuticals/Merck&Co et [Orbactiv®](#) (oritavancine) de *The Medicines Company* devraient donc prochainement venir renforcer l'arsenal thérapeutique pour le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées. Le premier appartient à la classe des oxazolidinones et est également en cours de développement pour le traitement des pneumonies nosocomiales. Le second est un lipoglycopeptide analogue de la vancomycine qui agit à la fois sur la membrane cytoplasmique et sur la synthèse de la paroi bactérienne. Cet antibiotique a été identifié par l'américain Targanta Therapeutics racheté en 2009 par son compatriote The Medicines Company. Ces deux antibiotiques ont été respectivement autorisés aux Etats-Unis en juin et en août 2014. Enfin, le troisième avis favorable a été accordé à la combinaison lamivudine/raltegravir ([Dutrebis®](#)) de l'américain Merck&Co pour le traitement de l'infection par le VIH-1. La combinaison associe un inhibiteur de la transcriptase inverse et un inhibiteur de l'intégrase du rétrovirus.

## Carnet

### ◆ Erytech Pharma et Promethera vont changer de dirigeants

Deux des leaders de la biotech européenne s'apprêtent à changer de dirigeants. En France, Pierre-Olivier Goineau, co-fondateur, avec Yann Godfrin, d'Erytech Pharma, va quitter la société pour développer d'autres projets. Alors que la recherche de son successeur au poste de directeur général délégué et directeur des opérations est d'ores et déjà en cours, celui-ci va continuer pendant cette phase de transition en tant que consultant notamment pour la poursuite des opérations aux Etats-Unis où la société vient de lancer un programme d'ADR (*American Depositary Receipt*). Avec cette cotation, l'objectif est de faciliter la participation des investisseurs américains au capital de la société.

« *Le programme ADR fait partie de notre stratégie pour accroître encore la visibilité de la société aux Etats-Unis. Suite aux dernières levées de fonds réussies, les investisseurs américains sont devenus une composante importante de notre actionnariat. Le lancement du programme ADR offrira des solutions alternatives de négociation pour les investisseurs américains actuels et futurs* », souligne le pdg d'Erytech, Gil Beyen.

En Belgique, c'est le spécialiste de la thérapie cellulaire pour les maladies métaboliques du foie, Promethera Biosciences qui s'apprête à changer de pdg. Eric Halioua, qui présidait aux destinées de la biotech belge depuis sa création en 2009, vient de démissionner de son poste pour se consacrer à d'autres projets. En attendant que la recherche de son successeur aboutisse, l'intérim au poste de pdg sera assuré par le président du conseil d'administration de Promethera, John Tchelingierian. La société a finalisé un tour de table de série C de 25 millions d'euros en novembre dernier pour financer le développement clinique de son produit phare [HepaStem®](#) actuellement en phase 2b/3.

© *BioPharmAnalyses*. La newsletter *BioPharmAnalyses* est réalisée par Anne-Lise Berthier. Toute copie, diffusion, distribution, reproduction partielle ou totale de cette lettre d'information sont interdites sans accord préalable de la direction de la publication. Pour ne plus recevoir cette newsletter, vous pouvez adresser un mail à [alb@biopharmanalyses.fr](mailto:alb@biopharmanalyses.fr)/ ou à [anneliseberthier@yahoo.fr](mailto:anneliseberthier@yahoo.fr) avec la mention Unsubscribe dans l'objet du message.



## Bulletin d'abonnement

◆ Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire de *BioPharmAnalyses*   
au tarif de 500 € HT (600 € TTC) /abonnement/an (44 numéros par an)

◆ Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire ET à l'intégralité du site *BioPharmAnalyses*   
au tarif de 1 000 € HT (1200 € TTC)/abonnement/an

**Vos références et coordonnées** (à remplir en lettres capitales)

Nom : ..... Prénom : .....

Société : ..... Fonction : .....

Adresse : .....

.....

Tél : ..... Email : .....

(NB : en cas d'abonnements multiples pour la même société, joindre la liste des emails des différents destinataires)

### Règlement :

Ci-joint mon chèque à l'ordre de SARL BioPharmAnalyses accompagné du bulletin d'abonnement.

<http://biopharmanalyses.fr>.

**Bon pour accord**  
(signature et cachet)

**Fait le :** ...../...../.....

A retourner accompagné de votre règlement à :

Sarl BioPharmAnalyses

11, rue de Paris

92100 Boulogne-Billancourt

Email : [anneliseberthier@yahoo.fr](mailto:anneliseberthier@yahoo.fr)

Tél : 06 86 68 32 20

Les informations personnelles vous concernant sont destinées à la Sarl BioPharmAnalyses, éditeur de BioPharmAnalyses. Elles sont nécessaires au traitement de votre demande et à la gestion de votre abonnement. Conformément à la loi Informatique et Libertés vous disposez d'un droit d'accès et de rectification relativement aux informations vous concernant que vous pouvez exercer à tout moment en écrivant à l'adresse suivante : Sarl **BioPharmAnalyses**, 11, rue de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt.