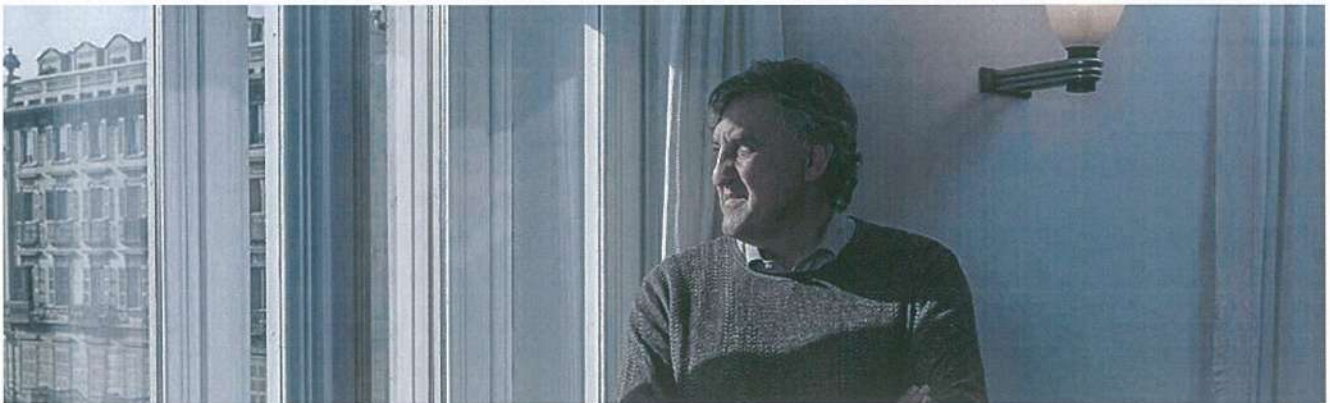


Les Echos.fr

Stefano Buono, étendard de la nouvelle médecine française

Florence Bauchard / Chef de rubrique Les Echos Week-End | Le 08/12/2017 à 06:00, mis à jour le 12/12 à 16:40



Stefano Buono, étendard de la nouvelle médecine française ©Cosimo Maffione pour Les Echos Week-end

Novartis a accepté de payer près de 4 milliards de dollars pour AAA, le pionnier français de la médecine nucléaire fondé par Stefano Buono. Ce physicien entrepreneur italien a développé une arme hautement prometteuse contre le cancer. Son nouveau défi ? Produire de l'énergie nucléaire sans déchets.

Inconnu du grand public, Stefano Buono a pourtant mené la plus belle opération de cession de l'histoire de la biotechnologie française. Approché par Novartis à la fin de l'été, le physicien entrepreneur a convaincu le champion mondial de la Big Pharma de déboursier près de... 4 milliards de dollars (3,3 milliards d'euros) pour prendre le contrôle d'Advanced Accelerator Applications (AAA), quinze ans après sa création dans le pays de Gex, à un jet de pierre de la frontière suisse. C'est à quelques kilomètres de là, au Centre européen de recherche nucléaire (Cern), que l'Italien a découvert l'intérêt de la médecine nucléaire - une technologie qui utilise la radioactivité à des fins de diagnostic ou de traitement. Il est alors étudiant et corneaqué par deux Prix Nobel de physique, Carlo Rubbia et Georges Charpak. La vente à Novartis sonne comme une consécration pour celui qui est devenu entre-temps businessman. Spin-off du Cern, sa société ne dépasse pas 109 millions d'euros de chiffre d'affaires annuel, et elle a encore perdu 43 millions d'euros sur les neuf premiers mois de l'année.

À entendre Stefano Buono, le prix de vente n'a rien d'exceptionnel : « C'est la juste reconnaissance de la validité et du potentiel de la

plate-forme thérapeutique que l'on peut envisager à partir du Lutathera, notre traitement innovant des tumeurs endocriniennes rares comme celle qui a tué Steve Jobs [cofondateur d'Apple, NDLR] », affirme ce colosse de près de 2 mètres, presque timide, dans un élégant appartement du centre historique de Turin. Après quatre ans passés aux Etats-Unis à défricher le marché américain et à chercher des capitaux, Stefano Buono a décidé de rentrer dans la ville de son enfance en compagnie de sa deuxième femme, Maribel, directrice médicale d'AAA. « Un choix fait avant même la marque d'intérêt de Novartis », explique cet homme très famille, père de quatre filles, soucieux de se rapprocher des deux aînées, qui vivent avec leur mère en Suisse. « Turin a aussi l'avantage d'être devenue une ville beaucoup plus animée et touristique depuis les JO d'hiver 2006 », ajoute ce polyglotte aussi à l'aise en français qu'en anglais ou en espagnol. Rien à voir avec l'ambiance calme, triste et industrielle des années Fiat.



Le site d'Ivrea, proche de Turin, est celui qui a fabriqué les premiers kits de diagnostic de AAA ©Federico Botta

Déjà autorisé en Europe, le Lutathera espère obtenir l'aval des autorités américaines d'ici à la fin janvier. La technologie est riche de promesses : il s'agit d'un produit ciblé, avec des effets secondaires beaucoup plus limités que les molécules employées couramment aujourd'hui, comme la Sandostatine de... Novartis. À moyen terme, un traitement développé à partir de la même technologie devrait permettre de traiter des cancers très répandus, comme celui de la prostate. Une aubaine pour Novartis, engagé dans une bataille serrée avec son compatriote Roche pour le leadership de la lutte contre le cancer. En 2014, le PDG, Joe Jimenez, avait déjà mis 16 milliards de dollars sur la table pour racheter le pôle de cancérologie de son concurrent GSK. Objectif : renouveler un portefeuille pénalisé par la perte des brevets de son anticancéreux phare, le Glivec. « Depuis trois à quatre ans, la Big Pharma commence à s'intéresser à la médecine nucléaire », observe Stefano Buono. Ses produits radioactifs sont complexes à produire, mais aussi à acheminer. Et pour cause : leur durée de vie ne dépasse pas quelques heures - côté diagnostic - et trois jours - côté thérapie. La moindre erreur peut coûter cher. C'est à la faveur des difficultés de production de l'un de ses concurrents qu'AAA a conquis ses premiers hôpitaux à Lyon

pour les kits de diagnostic. Et, de fil en aiguille, l'entreprise a construit un réseau de 20 sites de production, dont un premier aux états-Unis en 2016. Toujours dans un souci de fiabilité, AAA a mené une politique active d'acquisitions - treize au total - pour contrôler l'approvisionnement en matières premières et en emballage, et étendre ainsi sa part de marché.

Avec la force de frappe en recherche et marketing de Novartis, AAA devrait accélérer son développement dans la théranostique, le couplage de la thérapie et du diagnostic. Utilisée au début des années 2000 pour mieux cibler les patients les plus à même de profiter d'une chimiothérapie ou de l'immunothérapie, cette approche innovante prend un tout autre relief en médecine nucléaire. La même molécule peut être employée pour identifier la maladie et localiser très précisément la tumeur et ses métastases avant de les nécroser. Comment ? En modifiant l'un de ses éléments, le produit se transforme en minibombe et irradie la tumeur sans endommager les tissus sains environnants. AAA utilise du gallium pour le diagnostic et du lutécium, un métal très rare et onéreux, pour la thérapie. « C'est une méthode par intraveineuse beaucoup moins agressive que la radiothérapie traditionnelle et bien plus efficace », affirme Maribel Buono, l'un des rares médecins à pratiquer cette thérapie et qui a été recrutée par AAA pour élaborer les essais cliniques du Lutathera. Résultat : la survie des patients - qui peuvent recevoir quatre injections au maximum - ne se compte plus en semaines (16) mais en mois (jusqu'à 70). Novartis n'est d'ailleurs pas le seul laboratoire à s'intéresser à cette médecine nucléaire, jusqu'ici employée surtout en recherche et par une poignée d'hôpitaux dans le monde : à Rotterdam, Innsbruck ou encore Milan, et plus récemment à Uppsala et Bâle. L'allemand Bayer, le laboratoire familial français Ipsen et une petite dizaine de sociétés de biotech, notamment aux états-Unis et en Allemagne, se sont également lancés dans la course.



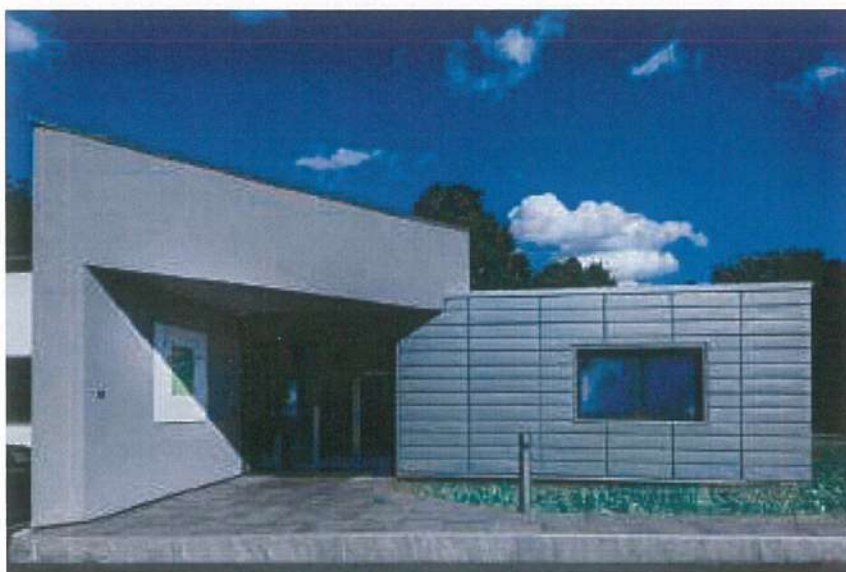
AAA est coté sur le Nasdaq en 2015
©Nasdaq, Inc. All Rights Reserved.

Novartis ou pas Novartis, AAA comptait adapter sa structure à l'accélération de sa croissance. « Depuis deux ans, nous avons recruté 200 personnes », souligne au siège jurassien de Saint-Genis-Pouilly, dans un bureau gris et blanc à la décoration quasi clinique, Gérard Ber, le directeur opérationnel de l'entreprise. Ce

pharmacien de formation s'est laissé séduire à 44 ans par « le projet un peu fou de Stefano Buono, cet entrepreneur en herbe très déterminé », dont la seule expérience du business se limitait à la vente de livres scolaires d'occasion pour financer ses voyages pendant ses années de fac. Le tandem de ces deux fortes personnalités, au physique tout aussi imposant l'un que l'autre, a finalement bien fonctionné dans la durée. Le rêveur positif et déterminé - Stefano Buono - et le pragmatique anxieux - Gérard Ber - se sont retrouvés sur le terrain des valeurs. « Il y a bien eu quelques différends, mais, à chaque fois, l'un ou l'autre a su faire un pas en arrière pour prendre la bonne décision », explique le Grenoblois en mâchant énergiquement un chewing-gum, toujours prêt à répondre à son téléphone portable. « Si Stefano aime avoir le dernier mot, ce

fin négociateur met un point d'honneur à ce que l'autre ne perde pas la face », observe, de son côté, Enrico Chiaveri, qui le connaît depuis le Cern.

À Saint-Genis-Pouilly, en ce matin ensoleillé de novembre, les équipes de Novartis sont dans les murs pour faire plus ample connaissance et anticiper l'intégration à venir. L'OPA à 3,9 milliards d'euros devrait être lancée sur le Nasdaq d'ici à la fin de l'année ou début 2018, une fois les autorisations administratives obtenues. Le fonds suisse HBM Healthcare Investments, l'un des principaux investisseurs institutionnels présents au capital depuis 2014, se frotte les mains. Pour son directeur général, Andreas Wicki, « c'est une belle success-story, comme on pourrait en souhaiter davantage en Europe ». Stefano Buono et Gérard Ber se sont engagés à accompagner le processus de rapprochement des deux entreprises. La nouvelle entité devrait garder une certaine indépendance sous la double houlette du patron de la cancérologie de Novartis, l'Italien Bruno Strigini, et du directeur de l'institut biomédical, Jay Bradner. Nommé en 2015, ce scientifique connaît bien le monde des affaires pour avoir lui-même créé des start-up de biotech. De quoi rassurer les dirigeants d'AAA sur l'avenir de l'entreprise et de leurs équipes.



En 2016, son premier site ouvre aux Etats-Unis, à Millburn (New Jersey), pour couvrir les besoins de l'Amérique du Nord en Lutathera - DR.

Stefano Buono et Gérard Ber se tournent aussi vers de nouveaux projets. À 60 ans, le directeur opérationnel se voit volontiers faire profiter de son expérience de jeunes sociétés de biotech, et continuer à jouer au golf si son dos lui en laisse le loisir. Comme à chaque nouvelle étape de sa vie, Stefano Buono commencera, quant à lui, par traverser l'Atlantique en bateau, et en famille, pour recharger ses batteries. « Il va acheter un catamaran », explique Paola Catapano, qui avait convaincu son patron, Carlo Rubbia, d'intégrer à son équipe son compatriote rencontré au club de voile du Cern. « C'est sans doute sur les océans que Stefano Buono a appris à gérer son stress et qu'il a acquis son sens de l'organisation », observe Yacine Kadi, avec lequel il partageait son bureau au Cern et gérait les sautes d'humeur de l'ombrageux Carlo Rubbia. Seul au milieu de l'Atlantique, on n'a pas le droit à l'erreur. Amateur d'horizons lointains, « Stefano n'oublie jamais de faire provision de

Nutella avant toute traversée », ajoute, amusé, Yacine Kadi, qui a encore l'eau à la bouche au souvenir des pizzas sucrées confectionnées par son ami de vingt ans.

Mais, à 51 ans, l'Italien n'est pas prêt à prendre sa retraite. Aucun de ses proches n'en doute. « Avec Stefano, on n'est jamais tranquille. Nous avons plein de projets dans la musique, la danse et l'énergie », explique sa femme, originaire de Colombie, qui a dû choisir entre la médecine et le tango alors qu'elle était étudiante. Ce dirigeant « hors norme, très accessible », selon Isabelle de Cremoux, présidente de Seventure Partners, l'un des rares actionnaires français d'AAA, a bien l'intention de réaliser le rêve de son ancien mentor, Carlo Rubbia : produire de l'énergie nucléaire à partir de thorium, beaucoup moins générateur de déchets que l'uranium. Un autre projet un peu fou qui « demandera un engagement à 100% » et des financements autrement plus élevés qu'AAA (de l'ordre de 1 milliard d'euros). Mais ce n'est pas pour décourager ce défricheur, optimiste par nature, qui compte sur sa nouvelle visibilité pour convaincre plus facilement les investisseurs. À 84 ans, Claude Gelès - un ancien du Cern à la retraite - ne demande pas mieux que de reprendre du service auprès de celui qu'il aurait aimé avoir pour fils. Il est convaincu que « Stefano Buono a l'étoffe pour faire aboutir ce projet ». S'il lui a fallu parfois prendre des détours au cours de sa carrière, ce marin confirmé est toujours arrivé à bon port. Enrico De Maria, le patron pour l'Italie, se souvient encore de la déception provoquée par le report de la cotation d'AAA sur le Nasdaq après un mois de road show épuisant, loin des siens, à enchaîner les avions et les hôtels. « On dînait ce soir-là dans un restaurant asiatique du quartier branché de la High Line, à New York. Stefano était le seul convive souriant. Affirmant avec conviction : 'Ne vous inquiétez pas, dans six mois, on fera mieux.' » Et bingo ! neuf mois plus tard, le titre est introduit à 16 dollars, soit 4 dollars de mieux que le prix estimé en février 2015. En séance, il s'offre même une envolée de près de 60%. Le seul vrai bon souvenir de Stefano Buono au terme d'une aventure vécue à un rythme effréné, sans beaucoup de temps pour savourer le chemin parcouru.

LA MÉDECINE NUCLÉAIRE, C'EST QUOI ?

La médecine nucléaire : consiste en l'injection d'une substance radioactive au patient en vue d'analyser ses tissus ou ses organes, ou à des fins thérapeutiques.

Les TEP : sont des équipements qui mesurent en trois dimensions l'activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux rayonnements générés par un traceur faiblement radioactif comme le fluorodéoxyglucose. 650 centres en sont dotés en Europe de l'Ouest.

Les radio-isotopes : sont les produits radioactifs employés pour analyser tissus et organes. Parmi les plus utilisés : le technétium 99m, l'iode radioactif, le strontium, le gallium ou encore le thallium. Ils peuvent être injectés, avalés ou inhalés.

Le cyclotron : sert à produire des éléments radioactifs par accélération de particules, comme les protons à très haute vitesse, derrière des murs de 2 mètres d'épaisseur. Ces derniers frappent une cible composée par exemple d'eau enrichie en oxygène 18 pour obtenir du fluor 18, très utilisé

dans l'imagerie médicale.

La radiothérapie : est un traitement local qui revient à utiliser des rayons (protons, neutrons, électrons, photons, etc.) pour détruire les cellules cancéreuses.

CHIFFRES CLÉS

109,3 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2016, dont 13% consacrés à la recherche.

43,9 millions d'euros de perte sur les neuf premiers mois de 2017 en raison des dépenses en R & D (contre 10,6 millions de perte un an plus tôt).

Effectifs : 550 personnes

20 sites de production, dont cinq en France et un aux États-Unis.

80% du marché de la médecine nucléaire (3,6 milliards d'euros) se trouvent en Europe.

5 RACHATS DE FLEURONS

3,9 milliards de dollars : Acquéreur : Novartis (CH). Cible : AAA. Date : 2017 (annonce).

105,5 millions de dollars : Acquéreur : Advantum Biotechnologies (E.-U.). Cible : Annapurna Therapeutics. Date : 2016.

73,7 millions de dollars : Acquéreur : William Demant (Dan.). Cible : Neurelec. Date : 2013.

57,9 millions de dollars : Acquéreur : Qiagen (P.-B.). Cible : Ipsogen. Date : 2011.

46,5 millions de dollars : Acquéreur : Biota Pharmaceuticals (E.-U.). Cible : Anaconda Pharma. Date : 2015.

Source : Thomson Reuters

PUBLICITÉ

À NE PAS MANQUER



Le pourboire, un vrai casse-tête

Faut-il laisser quelques pièces ? Un billet ? Au serveur, au taxi, au coiffeur ? Obligation « légale » dans certains pays, le pourboire...



Le projet Slimane

La nomination d'Hedi Slimane à la tête de la création artistique et de l'image de Céline fait frémir l'industrie. Sans doute car l'homme ne se...



Tencent, le géant chinois qui inquiète Pékin

La modeste messagerie lancée il y a vingt ans dans le sud de la Chine par le discret Pony Ma est devenue un mastodonte digital qui rivalise en...