

CROISIÈRES

Deux bateaux
appellent
de Marseille

Deux paquebots de MSC Croisières et Costa Croisières ont embarqué hier des milliers de passagers dans le port de Marseille, première escale française depuis plusieurs mois pour une reprise très encadrée, ont annoncé les compagnies. "C'est un très beau sentiment de joie, nous sommes très confiants", a assuré Patrick Pourbaix, directeur général de MSC Croisières France. 1200 passagers ont quitté Marseille à bord du *Seaside* de MSC en fin d'après-midi. M. Pourbaix s'est dit très confiant quant au protocole sanitaire - qui n'exige pas la vaccination des passagers mais plusieurs tests antigéniques - puisque "on a repris en août 2020 en Italie, on a embarqué 70 000 passagers avec ce même protocole sans aucun problème". De son côté, Costa Croisières (groupe Carnival) s'est aussi félicité du retour en France du *Costa Smeralda*.

/PHOTO GEORGES ROBERT



Le chiffre

96

Dans une tribune au "Journal du Dimanche", 96 médecins, dont des chefs de service devenus des figures médiatiques de la pandémie, ont demandé au gouvernement "de prendre dès à présent la décision d'obligation vaccinale pour tout salarié d'un Ehpad ou d'un hôpital (s) exposant ou exposant les personnes dont elle est chargée à des risques de contamination" au Covid-19. Ils veulent une mesure "effective avant le début du mois de septembre" pour "éviter une quatrième vague", alors que la progression rapide du variant Delta a poussé l'exécutif à relancer ce débat en raison de taux de vaccination de 57% dans les Ehpad et 64% à l'hôpital selon la Fédération hospitalière de France (FHF).

Point Covid

Chiffres du 4 juillet 2021

En France

111 190 (+ 9*) décès
dont 84 708 à l'hôpital

803 nouvelles hospitalisations**

173 nouvelles admissions en soins critiques** (services de réanimation, de soins intensifs et de soins continus)

0,8 % Taux de positivité

2 549* nouveaux cas

33 961 307 personnes ayant reçu au moins une dose

Dans la Région Sud

Chiffres du 2 juillet 2021

761 hospitalisations (conventionnelles, réanimation et patients en soin de suite)

8 042 (+ 1*) décès

*En 24h / **Sur les 7 derniers jours

Sources : Santé publique France, ARS / Graphisme : Laurie Gravagna

Contre le cancer, l'espoir d'un trèfle à quatre feuilles

MARSEILLE Des chercheurs ont mis au point une nouvelle molécule qui utilise l'immunité innée pour combattre les cellules tumorales. Une "deuxième vague" pour l'immunothérapie

Bref, c'est vraiment cool" conclut Éric Vivier, achevant son exposé. "Cool", en effet, la perspective de voir apparaître de nouveaux médicaments contre le cancer, "cool" que cet espoir soit en train de naître à Marseille. Une innovation née des recherches de la biotech Innate Pharma, dont Éric Vivier est directeur scientifique. Les résultats en ont été présentés ces jours-ci, avant publication, à la réunion annuelle de la Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS), sorte de grand-messe internationale des immunologistes. Et évidemment, devant ses confrères, le Pr Vivier est davantage entré dans les détails de la molécule "tétra-spécifique" qui pourrait bien prochainement révolutionner la prise en charge de nombreux cancers.

Une réponse immunitaire synthétique

ANKET, c'est son nom, "est la première technologie NK cell engager à cibler les récepteurs activateurs (NKp46 et CD16), un antigène tumoral et une cytokine (IL-2 variant) au sein d'une même molécule" a notamment expliqué le chercheur. Bon. Un peu de vulgarisation s'impose...

"Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique dans le domaine du cancer", traduit Éric Vivier. "Après la première vague de l'immunothérapie, qui utilise la réponse immunitaire des lymphocytes T (immunité acquise),



Pour Éric Vivier, la nouvelle molécule ANKET lance une deuxième vague pour l'immunothérapie. /PH.N.V.

on s'aperçoit qu'on arrive sur une sorte de plateau: trop de patients ne répondent pas à ces traitements. Certaines tumeurs sont plus compliquées que d'autres et pour un même cancer, il y a une grande hétérogénéité des réponses". Avec les

nouvelles recherches d'Innate Pharma c'est une "2ème vague de l'immunothérapie" qui s'annonce, utilisant les cellules de l'immunité innée. "L'ambition est de créer des molécules totalement synthétiques, à base d'anticorps monoclonaux, pour être

tétra-spécifiques". Tétra-spécifique? "Alors qu'un anticorps, doté de deux bras, ne reconnaît que deux fois le même antigène, la molécule ANKET, qui possède quatre bras, reconnaît quatre antigènes différents, avec beaucoup de flexibilité".

"Cell engager", ce "trèfle à quatre feuilles" fait le lien entre cellule tumorale et cellule anti-tumorale de l'immunité innée, dite cellule Natural Killer (NK), domaine d'expertise du Pr Vivier. Cette nouvelle classe de molécules induit une réponse immunitaire synthétique contre le cancer.

Testée sur l'animal, la molécule ANKET a donné "des résultats, qui bien que préliminaires dans des modèles pré-cliniques, sont pour l'instant sans précé-

"Les résultats préliminaires sont sans précédent".

PR ÉRIC VIVIER

dent", assure Éric Vivier. "Je n'ai jamais vu ça de ma vie. On observe un contrôle total des cellules tumorales, et aucune toxicité. Tous les signaux sont au vert".

Reste évidemment à tester ce nouveau médicament chez l'homme. "Un dossier de demande d'autorisation pour de premiers essais cliniques avec Sanofi est en cours pour tester une molécule à trois bras (tri-spécifique). Il faudra encore attendre pour le feu vert des agences réglementaires, comme pour tous les candidats médicaments, mais les équipes travaillent au maximum sur ce programme". Et ça, comme dit Éric Vivier, c'est plutôt cool.

Sophie MANELLI

Un lien entre perception des caresses et réponse immunitaire

Guérir grâce aux caresses? C'est (bien) plus compliqué que cela... Mais certains neurones sont bien impliqués à la fois dans la perception des caresses et dans la réponse anti-inflammatoire, comme l'ont démontré des chercheurs marseillais dont l'étude vient d'être publiée dans la prestigieuse revue *Nature*.

L'équipe Inserm/CNRS/Aix Marseille Université de Sophie Ugolini au centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML), en collaboration avec le laboratoire d'Aziz Moqrich à l'Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM), a montré que des neurones impliqués dans la perception de caresses, activent aussi des propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes remarquables.

Cette découverte pourrait

avoir des applications thérapeutiques intéressantes dans les maladies où un emballement du système immunitaire et une hyper-inflammation sont responsables de lésions sévères.

Une piste pour traiter les formes graves du Covid-19

L'étude commence par... un coup de soleil. Lésion qui active des neurones sensoriels de la peau. "Ces neurones initient la transmission d'un signal d'alerte jusqu'au cerveau, qui se traduit par la perception d'une douleur", explique Sophie Ugolini. "Nous avons montré que certains d'entre eux sont aussi capables de limiter localement les mécanismes d'inflammation en régulant la réponse immunitaire".

Cette sous-population de neurones innervant la peau sécrète une molécule, appelée TA-



Sophie Ugolini et son équipe ont mis en évidence les propriétés réparatrices de certains neurones sensoriels. /PHOTO BRUNO SOUILLARD

FA4, qui agit sur les cellules immunitaires localement. Ces cellules immunitaires, appelées macrophages sont activées en cas de lésion et jouent un rôle

majeur dans la mise en place des processus de réparation et de cicatrisation.

Ainsi, les chercheurs ont montré qu'une déficience géné-

rique en TFA4, conduisait à un défaut de réparation de la peau exposée aux rayons UV et à une inflammation persistante. Inversement, la production de TFA4 par les neurones sensoriels permet de limiter les dommages liés à une inflammation excessive en stimulant la production d'une autre molécule anti-inflammatoire, l'interleukine 10 (IL-10), par des macrophages dits "réparateurs". "Les perspectives thérapeutiques de cette découverte pourraient être très larges. En effet, TFA4 pourrait être utilisée à chaque fois que le système immunitaire s'emballer de manière inappropriée comme, par exemple, dans les maladies auto-immunes, le Covid-19 ou le choc septique", souligne Sophie Ugolini... Des études pré-cliniques vont être engagées.

S.Ma

L'ANALYSE D'ÉRIC VIVIER COORDINATEUR DE MARSEILLE IMMUNOPOLE

"Notre territoire manque d'ambition"

Il fait partie des chercheurs les plus cités au monde (classement *Highly Cited Researchers*), est membre de l'Académie nationale de Médecine et a fait le choix de rester à Marseille en dépit de plusieurs propositions mirifiques, en France et aux États-Unis. C'est qu'Éric Vivier nourrit une grande ambition pour notre territoire, celle d'y forger un véritable écosystème autour des immunothérapies. C'est ce que cet ancien élève de Harvard a contribué à bâtir en cofondant Marseille Immunopole en 2015, "cluster" de la recherche destinée à faire interagir chercheurs, cliniciens et industriels, pour construire des passerelles entre la recherche fondamentale et ses applications, et transformer les résultats de la en traitements innovants pour les pa-

tients qui en ont besoin. Une vocation scientifique et médicale, mais aussi économique. "Marseille Immunopole, ce sont des centaines de collègues sur le territoire, sans compter les emplois induits", martèle Éric Vivier.

Marseille Immunopole est le résultat d'un travail engagé il y a 40 ans à travers la création du Centre d'Immunologie Marseille Luminy, puis du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, l'Institut Paoli Calmette et de plus en plus d'entreprises de biotech. Parmi elles, Innate Pharma, co-fondée par Éric Vivier, trois autres chercheurs et deux managers de l'industrie biopharmaceutique afin de mettre en application les découvertes de la recherche fondamentale en matière d'immunothérapies, et de pro-

poser des traitements. Après plus de 20 ans d'existence, l'entreprise est désormais cotée en bourse sur Euronext et au Nasdaq. Plusieurs médicaments candidats sont développés, notamment le Monalizumab, un anticorps conçu pour couper les freins qui inhibent l'action antitumorale des cellules NK, tout droit issue des découvertes du chercheur, mais aussi les ANKETS (lire ci-dessus).

Mais aujourd'hui Éric Vivier fait part de son interrogation face au "manque de volonté politique forte" pour construire un territoire de santé. "Élus, collectivités, institutions: nous avons besoin d'un soutien nettement plus marqué pour développer des projets fédérateurs au plus haut niveau international, un peu comme à Sophia Antipolis ou aujourd'hui à Paris

Saclay. Seule l'AP-HM est restée véritablement solidaire de Marseille-Immunopole, mais avec des moyens très limités".

Alors que le président Macron a annoncé cette semaine un plan d'investissement de 7 milliards pour la recherche et l'innovation (en particulier les biotechnologies), Éric Vivier appelle à une "ambition collective pour que notre territoire puisse se développer. Que fait-on localement? Y a-t-il un pilote, une vision ambitieuse? Nous avons ici beaucoup des ingrédients de la réussite. Il faut vite trouver la recette. Repenser les partenariats public-privé. Il appartient aux nouvelles équipes aux commandes des collectivités territoriales et des institutions de prendre conscience de l'enjeu et relever le défi".

S.Ma