



Immunologie : comment les médicaments du futur se préparent à Marseille

- Relativement jeune, le tissu biotechnologique phocéen s'appuie sur des outils puissants.
- Du vaccin contre le sida à la production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques, le territoire est à la pointe de la recherche.

PACA

Paul Molga

— Correspondant à Marseille

Les premières doses du vaccin curatif contre le sida mis au point par le professeur Erwann Loret à Marseille vont être injectées dans quelques semaines aux premiers patients sélectionnés par le centre d'investigation clinique de l'hôpital de la Conception. Les conclusions de ce test ne seront pas connues avant 2014 et le traitement de routine – si les essais confirment sur l'homme l'efficacité constatée sur le modèle animal – n'est pas pour

demain, mais cet exemple illustre comment la cité phocéenne se distingue dans la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En parallèle, la ville travaille aussi sur le dossier Cimtech. Un projet de démonstrateur préindustriel, pour lequel le gouvernement a accordé une enveloppe de 19 millions d'euros et qui en 2015 doit propulser la ville au premier plan dans la production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques. Il s'agit de la classe de médicaments la plus prometteuse pour le traitement des cancers et des maladies inflammatoires. « Ce sera le chaînon manquant entre les découvertes fondamentales et la recherche et développement de

l'industrie pharmaceutique en immunologie », explique Eric Vivier, directeur du centre d'immunologie de Marseille-Luminy, qui a poussé la réputation de la recherche phocéenne sur le système immunitaire et l'oncologie jusqu'à l'école de médecine d'Harvard, son principal partenaire.

Une « clinique de la souris »

A deux pas, dans la pinède de Luminy, qui abrite 780 scientifiques autour d'un « immunopôle » structuré à la façon des campus américains, un autre centre de recherche stratégique pour l'industrie vient d'ouvrir ses portes, moyennant 15 millions d'euros d'investisse-

ment, le Centre d'immunophénomique (Ciphe) : qualifié en coulisse de « clinique de la souris » – le deuxième modèle du genre dans le monde –, il utilisera des rongeurs génétiquement modifiés pour marquer chacun des 20.000 gènes humains. Grâce à cet inventaire exhaustif, les chercheurs pourront déterminer le rôle de certains gènes et leur réponse physiologique face à tel ou tel agent pathogène.

Cet écosystème de recherche est à l'origine de plusieurs start-up biotech : Immunotech désormais filiale du groupe américain Beckman-Coulter, qui fabrique des réactifs pour l'analyse cellulaire ; Innate Pharma, société cotée en Bourse et

soutenue par le Fonds stratégique d'investissement pour ses candidats médicaments pour le traitement de certains cancers ; ou encore Qiagen Marseille (ex-Ipsogen, depuis son rachat par la société allemande) devenu le leader mondial des tests de diagnostics des cancers du sang. « Il manque encore un grand laboratoire pharmaceutique à ce tissu pour lui donner la résonance internationale de pôles équivalents aux Etats-Unis », explique Matthieu Vis, chargé d'affaires sciences de la vie chez Provence Promotion, l'organisme de marketing territorial de Marseille. Parmi ses cibles figure entre autres Sanofi, déjà très impliqué dans le projet Cimtech. ■

Les chiffres

3.000

CHERCHEURS PUBLICS

La Provence est le deuxième pôle de recherche en sciences de la vie en France et forme 39.000 étudiants.

2.670

LITS D'HOSPITALISATION

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille est un des plus grands groupes hospitaliers d'Europe.



Innate Pharma fabrique des anticorps pour stimuler ou inhiber le système immunitaire selon que la maladie à traiter est un cancer ou une maladie inflammatoire. Photo DR



Eurobiomed est le pôle de compétitivité de la filière santé, et regroupe les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur et Languedoc-Roussillon. Photo Camille Motrenc

Un réseau de 160 PME alimente la recherche

Le territoire marseillais est irrigué par des entreprises généralement issues de la recherche publique.

Généralement issues du bouillon de la recherche publique marseillaise, plus de 160 entreprises ont émergées depuis les années 1980 dans les secteurs des biotechnologies, des équipements médicaux et des services sous contrat. « *Beaucoup de leurs patrons se sont connus dans les laboratoires et bancs de fac. Ils entretiennent et enrichissent un puissant réseau de connaissances scientifiques* », témoignage Hervé Brailly, fondateur d'Innate Pharma, une société qui fabrique des anticorps pour stimuler ou inhiber le système immunitaire selon que la maladie à traiter est un cancer ou une maladie inflammatoire. Lui-même a quitté le pionnier Immunotech – dont il était le directeur de la division immunologie-oncologie – pour créer sa société en 1999 quand son employeur est passé aux mains de l'américain Beckman-Coulter. Depuis, son entreprise s'est introduite en Bourse et a ouvert son capital au danois Novo Nordisk et au fonds stratégique d'investissement pour financer les recherches de

médicaments ciblés pour le cancer du sang. Il a 4 candidats en développement dont l'un est en phase 2 d'essais cliniques avec le groupe américain Bristol Myers Squibb (BMS). Bon nombre de patients-tests sont recrutés à Marseille, à l'Institut Paoli Calmette, où toutes les start-up opérant dans l'oncologie ont leurs entrées.

Toutes recrutent également sur place, dans un creuset de 3.000 chercheurs et 39.000 étudiants dans les sciences de la vie et la santé. « *Après leur post-doc à l'étranger, beaucoup reviennent* », témoigne Hervé Brailly. Son entreprise emploie 90 ingénieurs et chercheurs, fait appel à une trentaine de sous-traitants des biotech et a noué des collaborations en amont de ses travaux avec l'Inserm pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, et en aval avec des industriels comme Novo Nordisk qui lui a fourni pour 25 millions d'euros de licences et d'apports divers en nature. Yervoy, son traitement du mélanome métastaté, qui a inauguré la nouvelle classe de médicaments à base d'anticorps monoclonaux, a réalisé 700 millions de dollars de chiffre d'affaires la première année de son lancement.

— P. M.

Un pôle de compétitivité transdisciplinaire

116 projets ont été financés par le cluster Eurobiomed pour un montant en recherche de 402,8 millions d'euros.

A force de persuasion, Emilie Royère a permis à deux entreprises de son cluster Eurobiomed de profiter des installations de prototypage rapide et d'ingénierie numérique mutualisées sur la plate-forme Inovsys gérée par le pôle de compétitivité aéronautique Pégase. « *Les besoins en mécanique de précision des entreprises travaillant pour Eurocopter et des fabricants de prothèses sont suffisamment proches pour justifier cette collaboration interfilières* », explique-t-elle.

Quoique limité au secteur biomédical, l'exemple est emblématique des ponts jetés par son pôle pour faciliter l'addition de compétences. Familières des maladies infectieuses ou orphelines, d'immunologie, de pathologies neurologiques et de tests de diagnostic, les 148 entreprises membres de son réseau se sont habituées à mobiliser aussi les compétences des laboratoires en optique et en informatique, en particulier grâce aux nombreuses rencontres professionnelles ani-

mées par le cluster. Les premiers « *serious games* » associant jeux vidéo et médecine pour faciliter la rééducation des patients atteints de maladies neurodégénératives ou de traumatismes sur un mode ludique arrivent par exemple en test.

La recherche fondamentale aussi dans la ligne de mire

Au total, 116 projets de ce type ont été labellisés et financés pour un montant en recherche de 402,8 millions d'euros. Deux tiers visaient une application commercialisable à court terme. « *Ils ont permis la création ou le maintien de près de 600 emplois directs et trois fois plus d'emplois indirects* », selon Emilie Royère.

La recherche fondamentale figure aussi dans sa ligne de mire : 40 % de l'activité y est dédiée. Elle s'appuie sur un pool régional de 9.000 chercheurs (dont un tiers dans le secteur privé) conduit par quelques stars des sciences comme Didier Raoult, cheville ouvrière de l'Infectiopôle, Yehezkel Ben-Ari, grand prix de l'American Epilepsy Society, Bernard Malissen, grand prix de la recherche médicale pour ses travaux en immunologie.

— P. M.



A ce jour, cinq candidats médicaments issus des travaux de l'immunopole phocéen sont en essais cliniques.

Photo DR

Un grand centre d'essais cliniques

La ville est passée de la quatrième à la deuxième place derrière Paris pour le nombre d'essais cliniques réalisés.

La dernière enquête du LEEM, qui regroupe les entreprises du médicament, a offert aux hôpitaux marseillais une nouvelle de choix : la ville est passée de la quatrième à la deuxième place derrière Paris pour le nombre d'essais cliniques réalisés. « Nous avons fait de gros efforts pour que les 2.600 lits de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille séduisent les laboratoires pharmaceutiques », explique Annick Pelletier, responsable du Centre de pharmacologie clinique et des essais thérapeutiques, qui organise les relations avec les industriels du Centre d'investigation clinique, créé en 1995.

Une cinquantaine d'industriels utilisent régulièrement ses services, et près d'un millier de tests sont actuellement en cours dans les hôpitaux de la ville : 200 concernent des recherches académiques, comme celle du professeur Erwann Loret sur le Sida. Les 800 autres programmes émanent d'industriels, dont la moitié testent de nouveaux médicaments sur un

panel d'environ 2.000 patients. « Ce qui les attire ici est la rigueur de nos protocoles de test, la chaîne logistique qui permet d'adresser sans failles des prélèvements n'importe où dans le monde, et la formation du personnel d'investigation que nous avons développés », poursuit la clinicienne. De fait, ces dernières années, beaucoup d'études qui étaient réalisées dans les pays de l'Est qui pouvaient fournir un important quota de patients, ont été relocalisées dans des sites offrant de meilleures garanties de traçabilité. Marseille en a profité pour renforcer ses exigences dans trois secteurs : l'oncologie, les neurosciences et les maladies rares, comme la progeria, une des clefs du vieillissement dont le gène a été identifié à Marseille. L'enjeu pour l'APHM est de faire bénéficier ses patients des innovations thérapeutiques. A ce jour, cinq candidats médicaments issus des travaux de l'immunopole phocéen sont en essais cliniques, dont l'Olesoxime, de la société Trophos, destiné à freiner la progression de la sclérose en plaques. Les résultats sont attendus avant la fin de l'année. Le marché des maladies ciblées représente un potentiel de 2 milliards de dollars. — P. M.