

# L'immunologie en pole, mais...

## Les chercheurs marseillais sont parmi les meilleurs de la discipline, mais se sentent aussi bien seuls au monde...

**J**e vais vous montrer une image que vous n'oublierez jamais", lance Éric Vivier. Et le scientifique tient parole. En fait, il y a trois images sur l'écran de son ordinateur. La première montre une jambe sur laquelle pousse une vilaine excroissance. "Pas de chance: c'est un mélanome. Et il a métastasé dans le foie". Deuxième image, quelques mois plus tard: la tumeur a désormais la taille d'une pomme: "La chimio a échoué. Le patient n'a plus que six mois à vivre". Troisième image, quelques semaines après: la jambe est intacte. La tumeur a disparu, "sur la peau et aussi dans le foie. Le patient est guéri", précise Éric Vivier. Un miracle.

Ou plutôt la révolution thérapeutique rendue possible par les récents progrès de l'immunologie, cette science qui cherche à utiliser nos propres défenses comme médicaments (lire ci-dessous).

### La recherche d'aujourd'hui, les emplois de demain

L'autre info incroyable, c'est que c'est à Marseille, au beau milieu de la pinède de Luminy, qu'une partie de cette révolution se prépare. Le centre d'immunologie de Marseille Luminy (CIML), fondé en 1976 sur le campus, est tout simplement l'un des meilleurs centres dans le monde. Au cœur de l'"immunopole" marseillais, une structure unique en France qui coordonne plusieurs centaines de personnes, "tous ceux qui font de l'immunologie, qu'il s'agisse d'enseignement, de recherche, de clinique, d'industrie", explique Éric Vivier, directeur du CIML. Dont le nom figure cette année dans la liste de Thomson Reuters, sorte de Who's Who scientifique qui sélectionne les 3000 scientifiques les plus influents de l'année (seulement 3 Français retenus pour l'immunologie, et 4 Marseillais toutes disciplines confondues!)



Nichés dans la pinède de Luminy, les chercheurs du CIML participent en toute discrétion à une véritable révolution thérapeutique. /PHOTOS N.V.

Qui sait cela à Marseille? Qui en parle? Quels élus, quels décideurs s'impliquent pour booster le développement de cette "pépité"? "Paradoxalement, nous sommes reconnus au niveau national et international, mais localement, les responsables politiques et les institutions n'ont pas pris toute la mesure de l'expertise de Marseille dans ce domaine qui produit de la connaissance, des médicaments innovants et des emplois", déplore Éric Vivier. Le chercheur fait son mea culpa: "Sans doute, n'avons-nous pas assez communiqué. On a préféré travailler et

obtenir des résultats". Et ils arrivent. Énormes. Avec plusieurs contrats passés par Innate Pharma, la biotech qui développe ces traitements innovants contre le cancer, à partir de découvertes de la recherche fondamentale, dont une majeure du CIML (lire ci-dessous). Il y a quelques mois, ce labo, lui aussi, installé à Luminy a signé un contrat historique avec le groupe britannique AstraZeneca pour participer au développement d'un traitement. Du jamais vu dans l'histoire des biotechnologies françaises.

"Vous n'imaginez pas ce que

représente l'avenir de l'immunologie. Rien que dans le traitement du cancer, on parle d'un marché de 10 milliards de dollars! 50 milliards pour l'ensemble des pathologies", insiste Éric Vivier. Qui continue pourtant à se heurter à une multiplicité d'obstacles, pour garder des collaborateurs par exemple: "Une loi nous oblige à nous séparer des CDD au moment même où nous les avions enfin formés." Ou pour passer des commandes publiques "qui nécessitent souvent des tonnes de papiers". Et bien sûr pour trouver des financements.

En 2015, un chercheur américain a obtenu le prix Lasker, qui est l'antichambre du Nobel, en ciblant une molécule que Pierre Golstein avait découverte ici dans les années 80 au CIML. Pour Éric Vivier, ce fut "une très bonne nouvelle. Et en même temps, nous devons en tirer les leçons, car le développement du médicament derrière s'est fait hors de France. C'est à ceci que s'emploie Marseille Immunopole: fédérer et articuler les compétences, pour faire briller Marseille au plus haut niveau international."

Sophie MANELLI



### 2016, année immunologique

En 2016, le centre d'immunologie de Marseille-Luminy aura 40 ans, alors que la fondation universitaire Marseille Immunopole fêtera sa première année.

En 2016, la société française d'immunologie, qui fut présidée par Michel Fougereau, l'un des fondateurs du CIML, fête son cinquantième anniversaire. C'est également l'année du "Mondial de l'immunologie", qui réunira à Melbourne les plus grands spécialistes de la discipline (dont les Marseillais, donc). Enfin, on connaîtra dans l'année les résultats des tests sur l'homme d'un médicament innovant contre le cancer conduits par la société Innate Pharma.

Bref, observe Éric Vivier, "les occasions ne manquent pas pour que les politiques locaux, enfin, ouvrent les yeux!"

### À LUMINY

## L'immense succès d'un "Larzac scientifique"

Dans les années 70, ils n'étaient qu'une poignée de chercheurs d'avant-garde à y croire. 40 ans plus tard, aucune multinationale de la pharmacie ne se tient plus à l'écart de cette voie de recherche devenue, ces dernières années, un espoir nouveau pour des millions de patients et un nouveau marché mondial de médicaments.

La réussite exceptionnelle du centre de Luminy repose sur le concept, un peu soixante-huitard, d'une communauté de chercheurs parisiens et marseillais: François Kourilsky - qui fut ensuite directeur général du CNRS -, Michel Fougereau, Pierre Goldstein, Claude Mawas et Michel Delaage. "Ils voulaient fuir la capitale et le mandarinat parisien, et ont été séduits par l'idée de s'installer à Luminy, où à l'époque il n'y avait rien, pour créer un modèle autogère", résume Éric Vivier. D'où ce bâtiment érigé dans les pins, sorte de "Larzac scientifique", avec un leitmotiv qui reste d'actualité au CIML: "L'union fait la force!" "Nous essayons de partager tout ce que l'on peut partager, à commencer par les décisions, comme dans une sorte de kolkhoze. Nous sommes les derniers communistes après Cuba!", s'amuse le directeur du CIML. Cet esprit pionnier a jeté les bases d'une manière de travailler, "dans l'émulation, pas dans la rivalité" peu commune dans l'univers impitoyable de la recherche.

Le CIML emploie aujourd'hui 250 personnes. Son programme d'études est conduit depuis 2009 en partenariat avec Harvard, aux États-Unis. La structure est dotée de financements institutionnels: Aix-Marseille Université (AMU) et la fondation Amidex, INSERM, CNRS, État, collectivités (via notamment un contrat de plan Etat-Région), et des contrats avec



Éric Vivier, directeur du CIML. /PHOTO N.V.

des entreprises privées.

C'est du CIML que sont issues les start-up qui développent les produits nés de ces recherches. Immunotech, qui appartient désormais au groupe américain Danaher, fabrique des réactifs pour l'analyse cellulaire et l'immunoanalyse. Deux des dirigeants de cette entreprise, qui emploie environ 200 personnes, l'ont quittée en 1999 pour monter leur propre société, Innate Pharma, dirigée par son fondateur, Hervé Brailly. Enfin Ipsogen, devenu le leader mondial des fabricants de diagnostics en cancer du sang, devenue HalioDx, sous l'impulsion de son fondateur et président, Vincent Fert.

Quant à Éric Vivier, récemment nommé à l'Académie des sciences, il décline les offres qui lui sont faites pour des postes prestigieux (à Harvard, d'où il vient, à la direction de l'Institut Pasteur de Paris): "Recevoir de telles propositions, c'est juste un signe de bonne santé pour l'immunologie marseillaise".

S.M.A.

### BOOSTER NOS CELLULES TUEUSES

À la décharge des médias et des décideurs locaux: l'intérêt trop limité porté à cette science tient (aussi) au fait que le jargon des immunologistes est... indéchiffrable pour le profane! Quand on écoute Éric Vivier en parler, il est pourtant aisé d'en comprendre les enjeux.

"L'immunologie, c'est l'étude de l'immunité, nos défenses naturelles. On s'aperçoit de leur utilité quand elles disparaissent: les premières années Sida, les enfants bulles".

Ces défenses sont des cellules, spécialisées pour intervenir sur les problèmes microbiens, mais aussi sur les mutations d'autres cellules donnant naissance aux cancers. "Le système immunitaire, ce sont nos médicaments naturels", poursuit le spécialiste, à qui l'on doit notamment des travaux majeurs sur les cellules NK, ces "Natural Killers". La NK patrouille l'organisme et repère les cellules cancéreuses ou infectées. Une fois identifiée, la cellule malade est détruite en quelques minutes par un mécanisme dit cytotoxique: la cellule NK l'attaque au corps à corps en libérant des substances qui perforent sa victime.

Mais comment la cellule NK parvient-elle à distinguer une cellule malade d'une cellule saine? L'équipe d'Éric Vivier a largement contribué à la résolution de cette énigme au milieu des années 1990 avec la découverte du fonctionnement des récepteurs inhibiteurs.

Comment booster ces mécanismes, pour les rendre efficaces sur les cellules cancéreuses? Ce sont les médicaments sur lesquels travaille Innate Pharma. Pour un d'entre eux, le LIRILUMAB, après une première phase 1 des essais sur l'homme, réalisée à l'Institut Paoli-Calmettes, d'autres phases sont en cours, sur plusieurs centaines de patients partout dans le monde. Objectif: confirmer les résultats des tests déjà réalisés sur la souris, avec des résultats très concluants: "Sans le médicament, le cancer expérimental s'est développé, avec le médicament, le cancer a été éliminé." Le résultat des tests sur l'homme est attendu cette année.

S.M.A.

## Innate Pharma, star de l'immunothérapie

Un milliard d'euros. Et même un peu plus. Tel est le montant de l'accord conclu il y a quelques mois par la société biopharmaceutique marseillaise Innate Pharma avec le laboratoire britannique AstraZeneca. Objectif de cet accord, le plus gros jamais conclu en Europe: co-développer et commercialiser l'anticorps IPH2201 dont Innate est l'heureux propriétaire.

Ce contrat a aussitôt fait bondir le cours boursier de l'entreprise qui emploie près de 100 personnes sur le technopole de Luminy, et a recruté 34 salariés cette année. Innate a connu une nouvelle flambée en bourse il y a quelques jours, après la signature d'un partenariat avec le groupe français Sanofi, pour le développement d'une autre molécule, toujours dans le traitement du cancer. "Ce contrat à 400 millions d'euros, (avec versement de royalties si Sanofi commercialise le produit) nous permet d'élargir notre portefeuille programme de recherche", explique Hervé Brailly, président d'Innate, qui annonce pour cette année, le lancement d'essais cliniques pour un 3<sup>e</sup> produit, qui sera testé à Paris et à Stanford aux États-Unis: "désormais notre maturation économique nous permet de développer en propre car nous avons les financements nécessaires". Pour Hervé Brailly, "cette réussite repose d'abord sur une stratégie scientifique qui n'a pas varié, en s'appuyant uniquement sur la recherche fondamentale menée au niveau local". Pour le PDG d'Innate, "les difficultés de financement et de recrutement que rencontre aujourd'hui la recherche fondamentale au niveau national doivent impérativement être palliées par des solutions locales: quand on tient un domaine d'excellence, on force!"

S.M.A.



Hervé Brailly président d'Innate Pharma, la petite biotech qui monte qui monte... /PHOTO J.-L.C.