



MARSEILLE : la best in class mondiale en immunologie ?

DOSSIER RÉALISÉ PAR ADELINE DESCAMPS

C'est la révolution dans le domaine de l'immunologie-oncologie. Le segment de l'immunothérapie anticancéreuse est en plein essor. Le campus scientifique de Marseille-Luminy, déjà reconnu mondialement pour sa recherche, affirme avoir la taille critique pour structurer la filière française sur les anticorps thérapeutiques. Un marché estimé à 25 Md€. Des entreprises marseillaises sont impliquées dans les cinq programmes actuellement les plus avancés dans le monde.

Pour compenser les scènes de western mafieux qui se jouent dans ses quartiers nord, où la comptabilité au truant abattu est tenue au jour près, et se départir de sa réputation sulfureuse, Marseille compense en s'inventant plein de destins fabuleux, tantôt en haut lieu culturel, tantôt en capitale méditerranéenne, tantôt en ville d'élite sportive... Et, tandis qu'elle vit ses dernières heures en tant que Capitale européenne de la Culture, les acteurs politiques et économiques de la ville cherchent un autre grand marqueur pour le territoire. Si les documents que tend

l'agence de développement économique local Provence Promotion aux investisseurs étrangers citent inmanquablement ses compétences dans les sciences du vivant, la cité phocéenne exploite peu cet avantage. Et pourtant, il suffirait de se baisser pour ramasser... là, au sud de la ville, au cœur du technopôle de Luminy, où se loge une bonne partie des ressources scientifiques dans les domaines de la santé et des biotechnologies. Ce sont sur ces terres arides, bordées de pinèdes et de la Grande Bleue, que s'est structuré un écosystème inédit autour de l'innovation thérapeutique en immunologie, une discipline aux perspectives pro-



BIOMÉDICAMENTS

- CA de **5,3 Md€** dont 2,5 Md€ pour les anticorps monoclonaux
- **168** médicaments issus du génie génétique sont commercialisés en France
- Les biomédicaments représentent **78 %** de l'ensemble dont 17 % pour les anticorps monoclonaux et 3 % pour les vaccins
- **826** biomédicaments étaient en développement en 2013

Source : étude de LEEM (données arrêtées au 31 mai 2013)

metteuses pour le traitement des cancers et des maladies inflammatoires dans laquelle Marseille se distingue déjà au niveau mondial pour sa recherche. *“Nous avons atteint la masse critique en recherche académique, universitaire, clinique et industrielle, dans trois domaines d'application : la cancérologie, les désordres du système immunitaire et les maladies infectieuses. Cet ensemble est relié par une technologie commune – les anticorps monoclonaux – sur laquelle travaillent ici près de 650 personnes dans des équipes privées et publiques de très haut niveau. On réunit désormais toutes les conditions pour consolider dans le domaine industriel la filière des anticorps monoclonaux en France”,* résume Éric Vivier, le directeur du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML), une unité mixte de recherche du CNRS créée en 1976 et rattachée à l'INSERM et à l'Université d'Aix-Marseille. L'homme est un des artisans-promoteurs de Marseille-Immunopôle, qui réunit sous un seul et même label tous les acteurs de l'immunologie marseillaise : la recherche avec le Centre d'Im-

munologie de Marseille-Luminy (CIML), le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), le Centre d'Immunophénomique (CIPHE), l'Université Aix-Marseille mais aussi des structures hospitalières (le centre régional de lutte contre le cancer Institut Paoli-Calmettes et l'Assistance publique Hôpitaux de Marseille en cours d'intégration), sans omettre des biotechs : un ensemble parachevé par la création du Centre d'Immunotechnologie de Marseille (CIMTECH). Opérationnel depuis fin 2012, ce démonstrateur industriel, retenu en 2012 au titre des investissements d'avenir avec une enveloppe de 19 M€, doit accélérer le passage de la recherche fondamentale à l'industrie. Concrètement, c'est là que seront testées les nouveaux médicaments de demain dans le domaine des anticorps monoclonaux. Dès 2015, la plateforme technologique disposera d'un bâtiment de 1 000 m² actuellement réhabilités par la Communauté urbaine Marseille Provence Métropole. Un accord industriel avec une *big pharma* sera annoncée en 2014.



**LES MARCHÉS VISÉS
PAR NOS PRODUITS
SE SITUENT AU-DELÀ
DU MILLIARD
D'EUROS PAR AN. »**

Hervé Brailly
Directeur général
Innate pharma



Kolkhoze scientifique

“Cet espace concentre 780 scientifiques, 2 000 médecins, 40 équipes de recherche, 23 plateformes technologiques, plus de 170 brevets, 300 publications par an, 200 partenariats académiques et industriels avec 5 candidats-médicaments en clinique”, liste le chef de l'équipe d'immunomonitoring de l'hôpital de la Conception, qui vient d'être élu, à 49 ans, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine. Début novembre, le *cluster* est devenu un des trois axes stratégiques du pôle de compétitivité Santé Eurobiomed, qui a consacré la 7^e édition de ses Carrefours (grand rendez-vous annuel des acteurs scientifiques et industriels) le 10 décembre à Marseille au développement industriel des anticorps. Pour comprendre la spécificité de la construction marseillaise, il faut remonter à 1976, date à laquelle deux visionnaires, François Kourilsky (qui sera ensuite directeur général du CNRS) et Michel Fougereau, vont tout créer à partir de rien aux pieds des calanques en communauté partagée et autogestion. L'essai- ▶

mage à partir de la ruche mère va se concrétiser assez rapidement par la création d'entreprises : Immunotech en 1997 qui conçoit, développe et fabrique des réactifs à base d'anticorps monoclonaux pour la recherche et le diagnostic, et qui emploie aujourd'hui 186 personnes à Marseille (CA de 34,7 M€, résultat net de près de 5 M€ fin 2012). La société a été acquise par l'américain Beckman-Coulter, (racheté en 2011 par Danaher Corp.). Ipsogen, le *profiler* des cancers, qui développe fabrique et commercialise des tests de diagnostic moléculaire, a également fait l'objet d'une transaction avec l'un des premiers fournisseurs mondiaux des technologies d'échantillonnage, le néerlandais Qiajen. Qiajen Marseille emploie aujourd'hui 74 personnes pour un chiffre d'affaires qui s'est établi à 7,6 M€ en 2012 (+34 % par rapport à l'exercice précédent) avec, à son actif, plus de 60 références utilisées "en routine" dans le monde pour le diagnostic et le suivi de patients atteints de leucémie. La plus prometteuse demeure Innate Pharma, dont certains candidats-médicaments ont fait l'objet d'accord de licences auprès de Bristol Myers Squibb (BMS) et de Novo Nordisk A/S. Le *deal* avec BMS en 2011 reste à ce jour le plus important réalisé par une *biotech* française cotée (cf. encadré).

Un marché de 25 Md\$

Aux yeux des analystes financiers (Citigroup, Edison, Leerink Swann...), l'immuno-oncologie représente un potentiel marché de 25 Md\$. Et ils estiment qu'Innate Pharma, avec son anticorps liriumab, fait partie des cinq programmes les plus avancés dans le monde. Le segment de l'immunothérapie anticancéreuse est considéré comme la prochaine étape pour le traitement des cancers. "C'est une révolution et il ne s'agit pas de l'ipad 20 contre sa version 19", reprend Éric Vivier, qui en veut pour preuve le titre éloquent de la revue *Science* en septembre dernier : "The future is now." "À l'heure



IL Y A ACTUELLEMENT UN ALIGNEMENT DE PLANÈTES RARE : DES SUCCÈS CLINIQUES ET DES DÉBOUCHÉS INDUSTRIELS »

Éric Vivier, directeur du CIML



Aux yeux des analystes financiers, l'immuno-oncologie représente un potentiel de l'ordre de 25 Md\$.

actuelle, le Yervoy® (un anticorps monoclonal de BMS, approuvé en 2011, NDLR) pour le traitement du mélanome est le premier et seul produit de cette nouvelle classe thérapeutique sur le marché. Il a généré 700 M\$ de ventes la première année. Il a été développé au sein du CIML, mais valorisé par BMS", explique Hervé Brailly, directeur général d'Innate Pharma. "Les marchés visés par nos produits dans les seules indications d'oncologie se situent au-delà du milliard d'euros de ventes annuelles. Si on déroule la chaîne de valeur, on peut imaginer un deuxième

cercle avec des services aux entreprises à haute valeur ajoutée – propriété intellectuelle, CRO (Contract Research Organisation, prestations de travaux de recherche de développement pour le compte de fabricants, NDLR), mais aussi du biomanufacturing. Sartorius Summit Biotech (fournisseur d'équipements et de services pour l'industrie biopharmaceutique basée à Aubagne, NDLR), a trouvé sa place", poursuit le docteur en immunologie, qui dépense chaque année 1 M€ en propriété intellectuelle. Le pôle de compétitivité Eurobiomed recense pour sa part 39 sociétés plus ou moins liées à l'immunologie. "Il y a actuellement un alignement de planètes rare : des succès cliniques et des débouchés industriels créateurs d'emplois. La métropole en construction donne une visibilité internationale à l'immunologie marseillaise. Les fondateurs de Marseille Immunopôle ont tous individuellement atteint un stade de développement autonome avec une masse critique qui leur permet d'avoir la disponibilité et la maturité pour s'investir dans un projet fédératif" Reste à... "à obtenir la reconnaissance aux plus hauts sommets de l'État de l'existence d'un pôle d'immunologie en France. Et il est à Marseille", complète Éric Vivier.

15 000 m² exclusivement dédiés

En juin dernier, a été livré le troisième bâtiment "Luminy Biotech III" sur le technopôle de Marseille Luminy, qui ambitionne d'être le pôle référent sur les biotechnologies et la santé. Biotech Germande (actuellement logé au sein de Biotech I) s'y installera en janvier 2014 sur 1 000 m² avec une petite trentaine d'emplois mais prévoit de porter ses effectifs à 40 à horizon 2015. Marseille Provence Métropole, maître d'ouvrage des trois bâtiments livrés à ce jour, avec le soutien financier de la Région (à hauteur de 2,5 M€), revendique une offre foncière de 9 100 m² exclusivement dédiés aux entreprises du génie génétique et entièrement occupés. 10 000 m² sont en cours de restructuration. Au total, ce sont quelque 15 000 m² dédiés au domaine du vivant. ■

Les stars des biotechs

Elles ne sont pas forcément liées à l'immunologie mais font figure de pépites parmi les biotechs les plus en vue sur le parc scientifique et technologique de Marseille-Luminy. Si les entreprises de biotechnologie sont aujourd'hui disséminées partout sur le territoire de l'agglomération Aix-Marseille, le technopôle de Luminy est le site emblématique de la filière de biotechnologie.

Innate Pharma : Leader française des anticorps monoclonaux

La société a été fondée en 1999 par 4 scientifiques européens pionniers dans le domaine de l'immunité innée (Alessandro Moretta, Marc Bonneville, Jean-Jacques Fournié et Éric Vivier) et deux cadres de l'industrie biopharmaceutique (Hervé Brailly et François Romagné). Depuis, la biotech Innate Pharma, qui vient de lever 20,3 M€ auprès d'investisseurs institutionnels américains, a développé un portefeuille de candidats-médicaments d'anticorps monoclonaux pour le traitement du cancer et des maladies inflammatoires en s'appuyant sur des partenariats académiques et en se finançant à la fois auprès des acteurs du capital-risque, de la bourse (33,7 M€ levés en 2006 sur Euronext) et de partenaires industriels. Innate Pharma a probablement réalisé les plus belles opérations d'accord de licence de l'histoire de la biotechnologie française. Son IPH2201, en essai clinique de phase I chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, est licencié à Novo Nordisk. Il aurait généré près de 30 M€ de revenus de licence depuis 2003. Et son Lirilumab, actuellement en essais cliniques de phase II chez des patients âgés atteints de la leucémie aiguë myéloïde (l'une des plus fréquentes chez l'adulte), est développé avec Bristol-Myers-Squib. Un accord qui a généré un premier versement de 35 M\$ et qui peut atteindre les 430 M\$ en fonction de "l'atteinte d'objectifs prédéfinis durant la période de développement et de commercialisation", précise Hervé Brailly, directeur général de la société. La société emploie 84 collaborateurs et a réalisé un CA de 6,8 M€ pour la période du 1^{er} janvier au 30 septembre 2013. À cette date, la trésorerie s'élevait à 24,9 M€ [avec le crédit d'impôt recherche de 3,8 M€]. La société estime qu'elle lui offre une visibilité financière jusqu'à mi-2015. ■



► Dynabio S.A

- **Activité** : production de kits de dosage immunologique de la Protéine associée à la pancréatite (PAP)
- **Dirigeant** : Yann Dagorn
- **C.A. 2012** : 119 500 K€ (214 400 K€ en 2011)
- **Résultat net 2012** : 62 600 K€ (45 100 K€ en 2011)
- **Effectifs** : 2



► Modul-Bio

- **Activité** : éditeur spécialisé dans les équipements et applications informatiques dans le domaine des sciences de la vie
- **Président** : Laurent Jacotot
- **C.A. 2012** : 927 014 K€ (821 000 K€ en 2011)
- **Résultat net 2012** : 110 000 K€ (27 000 K€ en 2011)
- **Effectifs** : 14



► OZ Biosciences

- **Activité** : fabrication de réactifs de laboratoire spécialisés dans le transport des molécules
- **Président** : Olivier Zelphati
- **C.A. 2012** : 386 100 K€ (390 900 K€ en 2011)
- **Résultat net 2012** : -13 900 K€ (101 700 K€ en 2011)
- **Effectifs** : 7

► Biotech Germande

- **Activité** : Maîtrise du risque infectieux notamment en milieu de soins auprès des établissements de santé publics et privés
- **Président** : Bernard Marchetti
- **Dirigeant** : Lionel Pineau
- **C.A. 2012** : 2,011 M€ (1,808 M€ en 2011)
- **Résultat net 2012** : 107 700 K€ (19 500 K€ en 2011)
- **Effectifs** : 25



► Neurochlore

- **Activité** : traitement des maladies neurologiques et psychiatriques basées sur la régulation de l'activité électrique du cerveau.
- **Président** : Yehezkel Ben-Ari
- **C.A. 2012** : Ne dégage pas de CA
- **Résultat net 2012** : 130 K€ (-37 K€ en 2011)
- **Effectifs** : 4