

Marseille Immunopôle

Naissance d'un leader de l'immunothérapie

Le lancement de MI-mABs, en partenariat avec Sanofi, parachève la première étape de la constitution du cluster Marseille Immunopôle. Déjà en pointe dans l'immunothérapie, les acteurs locaux veulent constituer un écosystème porteur d'innovation.



Nichée au cœur du campus Marseille-Luminy, Innate Pharma est l'une des sociétés les plus avancées en immunothérapie anticancéreuse.

Après les chimiothérapies cytotoxiques et les thérapies ciblées, l'oncologie est à l'aube d'une nouvelle révolution : celle de l'immunothérapie (voir encadré). « Cette discipline est sortie du "néant médiatique" à la suite de la présentation à l'ASCO 2010 des résultats de l'ipilimumab, développé par Bristol-Myers Squibb dans le mélanome métastatique : on voyait arriver une stratégie médicale inédite là où les médecins étaient totalement démunis, raconte Hervé Brailly, président du pôle de compétitivité Eurobiomed¹. Cela a eu une résonance extraordinaire au niveau mondial. » L'ipilimumab, sous la marque Yervoy[®], a généré 1,31 Md\$ de ventes en 2014. Seuls deux autres médicaments de ce type ont atteint le marché : Opdivo[®] de BMS et Keytruda[®] de Merck&Co, mais des dizaines d'autres sont en développement. « Il est certain que les composés d'immunom-

dulation seront au cœur de toutes les stratégies thérapeutiques, dans la plupart des indications cancéreuses et dans toutes les lignes de traitement », affirme-t-il. Avec Marseille Immunopôle, la France espère peser dans la compétition mondiale.

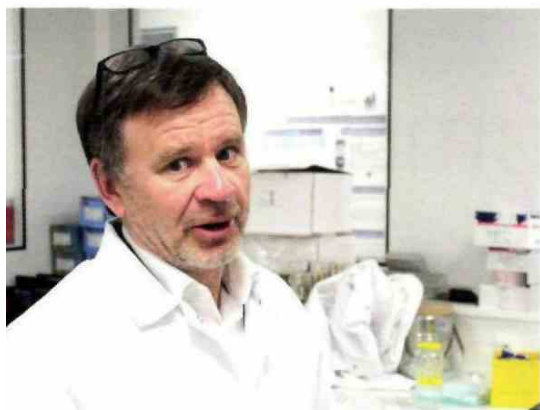
Une expertise reconnue

Dans ce domaine encore émergent, la région d'Aix-Marseille-Provence disposait déjà de solides atouts. Au plan académique, le Centre d'immunologie Marseille-Luminy, fondé en 1975, jouit d'une grande renommée, tant auprès de la communauté scientifique que des big pharma. Sanofi et le CIMI sont engagés dans une collaboration de recherche stratégique depuis 2010. « Mais le centre était dans notre radar depuis plusieurs années, depuis que nous nous sommes lancés dans ce domaine, notamment au travers de notre collaboration avec la société Regeneron² », souligne Kurt Stoeckli, vice-président global biothé-

rapeutiques de Sanofi. Ce partenariat a permis des avancées intéressantes en termes de découverte et de validation de nouvelles cibles thérapeutiques, dont certaines ont rejoint le portefeuille de projets précoces de Sanofi. L'expertise marseillaise a aussi su retenir l'attention du français Servier. Le laboratoire s'intéresse de près à l'immunothérapie, l'un des axes de recherche privilégié en oncologie, en particulier grâce à son partenariat avec la société MacroGenics (trois produits d'immunothérapie en phase I) et Cellectis (un en préclinique). « Nous avons depuis très longtemps noué des contacts avec les acteurs de l'Immunopôle, comme le CIMI ou l'Institut Paoli-Calmettes », indique Jean-Pierre Abastado, directeur du pôle d'innovation thérapeutique en oncologie chez Servier. Sur le plan industriel, la cité phocéenne figure aussi dans le peloton de tête, grâce à Innate Pharma, société implantée au cœur du campus de Marseille-Luminy, présidée par Hervé Brailly. Elle dispose

Thérapie ciblée ou immunothérapie ?

L'anticorps monoclonal est l'un des principaux outils de la thérapie ciblée (exemples : Herceptin[®] de Roche). « Ces anticorps reconnaissent des déterminants particuliers présents à la surface des cellules tumorales, et qui vont faire intervenir des mécanismes d'élimination de ces cellules », explique Hervé Brailly. L'immuno-oncologie propose une approche différente, fondée sur la connaissance des mécanismes de la réponse immunitaire du patient. « Il s'agit de "réinitialiser" une réponse efficace, en faisant en sorte que la cellule cancéreuse qui se rendait "invisible" du système immunitaire grâce à des mécanismes d'échappement soit de nouveau détectable. Cette prise en charge ne dépend plus d'une molécule précise, ce qui donne à cette approche une longue durée d'efficacité. La tumeur ne disparaît pas nécessairement, mais elle est contrôlée à long terme. »



Hervé Brailly, président d'Eurobiomed, cofondateur et pdg d'Innate Pharma, l'un des partenaires industriels de MI-mAbs.

de deux produits d'immunothérapie déjà en développement clinique et un troisième entrant en phase 1 en 2015 : son pipeline peut ainsi rivaliser avec ceux de big pharma comme BMS, Merck ou AstraZeneca. Son lirilumab, en phase 2 dans la leucémie aiguë myéloïde, a été licencié à Bristol-Myers Squibb en 2011. « Quelle meilleure validation qu'un partenariat avec un laboratoire leader dans le domaine ? », estime Hervé Brailly.

Des enjeux économiques et médicaux

Si Innate Pharma a pris position parmi les champions du secteur, ce n'est pas un hasard mais bien le fruit d'une longue histoire scientifique. La société, cofondée en 1999 par Hervé Brailly et François Romagné, est en effet une spin-off du CIML. Les chercheurs de cet institut ont été les premiers à décrire, dans *Nature* en 1987, la famille de récepteurs CTLA-4, celle-là même qui est ciblée par Yervoy®, l'anticorps star de BMS. C'est aux États-Unis, et non en France, qu'ont été valorisés les travaux marseillais sur cette cible thérapeutique. « A l'époque il y avait peu d'efforts sur la valorisation, le CIML ne bénéficie donc d'aucune retombée, sauf en termes de prestige », regrette François Romagné, ex-directeur scientifique d'Innate Pharma. L'anticorps a d'abord été développé par la société américaine Medarex, avant de rejoindre le pipeline de BMS à la faveur d'un rachat en 2009. « Nous devons faire en sorte que les générations suivantes de produits issus de ce concept d'immunomodulation ne soient pas seulement développées outre-Atlantique, mais aussi en Europe, clame Hervé Brailly. L'enjeu est aussi bien économique que médical. » C'est de cette ambition

qu'est né le projet Marseille Immunopôle, officiellement lancé fin 2013, porté par le pôle de compétitivité Eurobiomed avec l'appui de l'ensemble des pouvoirs publics locaux. « Nous voulons créer un continuum depuis la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique, sur lequel pourront s'articuler plusieurs innovations », explique Hervé Brailly.

Un premier projet "structurant"

La première étape de concrétisation du projet vient de s'achever, avec le lancement de MI-mAbs. Ce démonstrateur préindustriel, dirigé par François Romagné, a été labellisé il y a trois ans dans le cadre du programme Investissements d'avenir, avec un soutien de 19 M€ sur huit ans. Sa mission sera de générer des anticorps monoclonaux contre des cibles thérapeutiques potentielles issues des travaux des laboratoires de recherche partenaires, et de s'assurer de leur efficacité et de leur innocuité sur des modèles animaux et des échantillons biologiques humains. « Avec MI-mAbs, nous serons beaucoup plus forts pour porter plus loin ce type de découverte et en récolter



François Romagné, directeur de MI-mAbs.

les fruits », espère François Romagné. L'activité sera focalisée sur les cancers et les maladies inflammatoires. Début mars 2015 a été signé l'accord de consortium entre l'ensemble des partenaires : l'université Aix-Marseille, le CNRS, l'Inserm, l'Institut Paoli-Calmettes et leurs centres de recherche spécialisés : le CIML, le Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM) et le Centre d'immunophénomique (Ciphe) (ces deux derniers également implantés à Luminy), et deux partenaires industriels, Innate

Pharma et Sanofi. « C'est la preuve que nous pouvons porter un projet structurant, le financer et le lancer d'un point de vue opérationnel », se réjouit Hervé Brailly. « Comme avec le CIML, nous nous engageons avec MI-mAbs dans une collaboration à long terme, qui nous donnera l'opportunité d'intégrer un véritable réseau d'innovation et de prendre part à une large gamme d'activités, notamment avec les hôpitaux de la région », se félicite Kurt Stoeckli. Sanofi pourra évaluer certains projets conduits par MI-mAbs et investir dans ceux présentant un intérêt particulier pour le groupe.

Une dynamique de territoire

A la suite de MI-mAbs, d'autres "briques" vont venir compléter la construction du projet, à commencer par un Département hospitalo-universitaire (DHU) fédérant les forces en immunologie (toujours sur les axes cancérologie et inflammation) : le projet du pôle a été sélectionné fin février, en réponse à un appel à projets lancé à l'automne dernier par l'AP-HM. Il devra notamment permettre de changer d'échelle dans l'activité de biobanque et de promouvoir la recherche clinique "exploratoire", de la phase 1 à la preuve de concept. A terme, l'ambition poursuivie par les promoteurs de Marseille Immunopôle est de décrocher le titre de premier cluster mondial en immunothérapie. « Avoir sur un même territoire les meilleurs experts académiques, des hôpitaux ayant une importante pratique de la recherche clinique et des entreprises comme Innate Pharma – espérons qu'il y en aura d'autres – est évidemment un cocktail gagnant », estime Jean-Pierre Abastado (Servier). Pour Kurt Stoeckli (Sanofi), « cette concentration des efforts peut être porteuse de succès. Je ne doute pas que l'Immunopôle permettra de catalyser davantage de projets entre la recherche académique et l'industrie, et même la création de plus de spin-off. » Deux projets d'entreprises sont déjà « dans les tuyaux », dévoile Hervé Brailly. La suite de l'histoire est en train de s'écrire. ■

Julie Wierzbicki

(1) Pôle de compétitivité birégional (PACA et Languedoc-Roussillon).

(2) L'accord entre Sanofi et l'américain Regeneron pour le développement d'anticorps a été signé en 2007 et étendu en 2009.