URIS PROVENCE

LA DÉPÊCHE N°98

UNION REGIONALE DES INGENIEURS ET DES SCIENTIFIQUES DE PROVENCE

Délégation du Conseil National des Ingénieurs et des Scientifiques de France - (Association reconnue d'utilité publique par décret du 22 décembre 1860)

Année 2009, n°98

Décembre 2009

EDITORIAL

UN SUCCES : OUI, MAIS ?

Le colloque que l'URIS Provence a organisé le 25 novembre en partenariat avec l'Académie nationale des Technologies, l'Académie de Marseille et le GRECO, sur le thème des biotechnologies, a été, de l'avis unanime un très grand succès. La centaine de participants a apprécié la compétence des intervenants et leur talent pédagogique, ces derniers, de leur côté, ont exprimé leur satisfaction de se trouver devant un auditoire nombreux et de qualité. Il faut reconnaître que le choix du thème et les magnifiques installations que la Caisse d'Epargne avait gracieusement mises à notre disposition, ont largement contribué à ce succès.

On peut tirer deux grandes conclusions de ce colloque :

- la première, optimiste, confirme qu'en unissant nos forces avec d'autres institutions, nous pouvons organiser à Marseille des manifestations de qualité, dignes de notre région et des métiers que nous représentons. Nous l'avions déjà constaté lors de nos précédents colloques.

- la deuxième, nettement moins optimiste, concerne principalement notre URIS. Cent personnes, c'est bien, mais, à l'échelle de notre ville et de notre région, c'est bien peu. C'est encore plus inquiétant si l'on considère que les membres de l'URIS (principalement des membres de notre Conseil d'Administration), ont représenté moins de 15% des participants. Nous devons malheureusement constater qu'une fois de plus, nous n'avons pas réussi à mobiliser nos effectifs. Nous ne pouvons mettre en cause ni l'intérêt des thèmes abordés, ni le lieu, ni l'horaire, puisque d'autres ont su attirer leur public. Nous avons incontestablement un problème majeur de circulation de l'information au sein de l'URIS et de ses membres. Certains ingénieurs, appartenant pourtant à des associations membres de l'URIS, n'ont appris que fortuitement l'existence de ce colloque. Leurs associations n'avaient manifestement pas relayé l'information.

Nous devons donc impérativement améliorer nos mécanismes de circulation de l'information au sein de notre groupe. Si nous n'y parvenons pas nous pourrons alors nous poser de sérieuses questions sur la légitimité de notre URIS.

Bernard TRAMIER (INSA)

Président de l'URIS PROVENCE

Lauréats de la remise des prix 2009 de l'Académie de Marseille

Dans ce numéro :

Editorial	1
Congrès des régions URIS Lille 2009	2
CA URIS du 14 octobre	3
Promotion des métiers de l'ingénieur et des métiers scientifiques Nominations	4
Prix Henri FABRE	5
Immuno-technologies	5 à 8

Nos réunions 2010

- Bureau (à 17h30) :
  - 13 janvier,
  - 03 février et CA,
  - 03 mars,
  - 07 avril,
  - 05 mai,
  - 02 juin,
  - 06 juillet
- CA le 03 février et conférence police scientifique
- Assemblée Générale le 13 mars 2010 à NIOLON (Centre UCPA)

URIS PROVENCE
Chez ÉCOLE CENTRALE de MARSEILLE—Pôle de l'Etoile
Technopôle DE CHÂTEAU-GOMBERT
38 rue Frédéric Joliot Curie—13451 Marseille Cedex 20 - tél. : 04 91 53 97 30
E-mail : contact@urisprovence.com - Site Internet : www.urisprovence.com

II/ CONGRES DES REGIONS LILLE 2009

Incontestablement, ce congrès fut un grand succès pour les organisateurs. Nos amis CHTI's avaient joué de leur chaleur conviviale et de leur efficacité pour assurer un séjour de grande qualité. Deux URIS seulement (Bretagne et Bourgogne) manquaient à l'appel, le comité des régions était au complet, accompagné du président et du délégué général du CNISF. En outre les écoles d'ingénieurs locales et l'URIS Pas-de-Calais, s'étaient mobilisées pour maintenir une assistance nombreuse. Un seul défaut, à mon avis : la multiplicité des lieux de réunion, probablement pour satisfaire les écoles, mais cela a engendré beaucoup de déplacements et à fait perdre beaucoup de temps. En revanche, une initiative intéressante : tous les participants ont pu participer à tous les ateliers, ce qui élimine les frustrations d'avoir à choisir.

Le thème retenu pour ce congrès était : une URIS pour quoi faire et quelle efficacité ? Les ateliers étaient évidemment centrés sur ce thème mais les débats ne l'ont pas toujours été et se sont révélés souvent décevants : peu de nouveautés par rapport aux congrès précédents, peu de vision stratégique, les participants ont parfois tendance à se focaliser sur des sujets mineurs, en oubliant les débats de fond.

Deux conférences introductives ont ouvert le congrès : l'une sur la Conférence régionale des grandes écoles, l'autre sur l'ingénieur au féminin. Une conférence régionale des grandes écoles semble une initiative intéressante : celle du Nord/Pas-de-Calais rassemble 21 écoles d'ingénieurs, 3 écoles de management, 2 écoles d'architecture et l'IEP, de statut public ou privé. Elle est autonome et n'engage pas la Conférence nationale des grandes écoles (CGE), car certains de ses membres ne sont pas adhérents à la CGE. C'est une intéressante instance de réflexion, d'harmonisation, de coopération entre les différents enseignements. Existe-t-il l'équivalent en Provence ?

L'URIS NPC (Nord/Pas-de-Calais) n'avait pas un programme de promotion des métiers de l'ingénieur. Elle s'est lancée récemment dans une opération de sensibilisation des lycéennes, partant du constat qu'il y a 50% de filles en terminales S et seulement 13% (le chiffre me paraît faible) en écoles d'ingénieurs. L'URIS NPC a donc organisé dans les trois villes principales de sa région, un samedi matin, une conférence à laquelle étaient conviés élèves (filles seulement, puis garçons et filles pour la dernière), professeurs et conseillers d'orientation. Pour ces derniers, en outre, une journée spécifique, intégrée dans leur programme de travail, a été organisée, elle a rassemblé 250 personnes. L'opération vis-à-vis des lycéennes n'est qu'un sous-ensemble, plus ciblé, et sous un forme un peu différente, de ce que nous faisons. En revanche la manifestation avec les conseillers d'orientation est une initiative intéressante à laquelle nous devrions réfléchir.

Trois ateliers étaient ensuite programmés sur les thèmes suivants :

Atelier 1 : Territorialité des unions régionales

Atelier 2 : Avenir des unions régionales : rôle et représentativité

Atelier 3 : Coopération union régionale/ groupes régionaux

L'organisation du congrès permettait, on l'a dit plus haut, de participer aux trois ateliers, les représentants des URIS étant répartis en trois groupes qui permutaient sur des sessions d'une heure trente dans chaque atelier. Les principales conclusions sont les suivantes :

Atelier 1 : il a essentiellement consisté à faire un tour des départements couverts par chaque URIS et à constater qu'à une ou deux exceptions prés, l'influence réelle n'allait guère au delà de la ville principale. Dans certains cas il existe des unions départementale (URIS Dauphiné/Savoie) ou des délégués dans les villes principales (URIS Centre), mais aucune solution actuelle ne permet de mobiliser l'ensemble des ingénieurs d'une région. Contrairement à un souhait, il a donc été décidé de ne pas « élargir » les URIS, mais plutôt de favoriser les relations inter URIS de proximité, comme l'Arc méditerranéen et d'essayer de coller aux bassins d'emplois, même s'ils recoupent plusieurs URIS. Il a également été suggéré que le comité des régions s'organise selon des thèmes, plutôt que de façon géographique. Finalement rien de très original.

Atelier 2 : très bien préparé par Jean Pierre Laborie, ce fut le plus intéressant des trois. Cet atelier a principalement débattu des différents flux financiers entre CNISF, Associations, URIS, Groupes régionaux, flux qui sont entièrement à revoir, l'avis est désormais unanime, y compris du côté du CNISF. Tout le monde s'accorde aussi à considérer que les unions régionales ne devraient pas remonter 10% des cotisations des groupes régionaux vers le CNISF. D'autant que cet argent sert à alimenter le comité des régions qui ne sait pas qu'en faire. Il dispose de 12000€ pour 2009 et n'en a consommé que 1200 pour l'instant. Nous devrions les solliciter pour notre informatique. Ce thème était l'un de ceux confiés au fameux COS (comité d'orientation stratégique), mais celui-ci a décidé de ne plus se réunir !!!

Atelier 3 : Ce fut le moins intéressant des trois. On y a parlé de tout sauf des relations URIS-Groupes régionaux. Il s'y est répété beaucoup de choses déjà dites dans les deux autres ateliers, on a proposé la création d'une « maison des ingénieurs virtuelle » !!! Le seul point intéressant fut d'apprendre que de nombreuses URIS sont hébergées gratuitement, ou à coût modique, par une école d'ingénieurs ou par une université.

Le colloque s'est poursuivi par une session plénière où, après le compte-rendu des ateliers, les points suivants ont été abordés :

répertoire des Docteurs : on y réfléchit toujours

le COS : il a décidé de lui-même d'arrêter ses travaux. Pourquoi ? Dommage, le CNISF en avait bien besoin. Mais on conserve ses premières recommandations que l'on va essayer de mettre en œuvre.

Les réseaux sociaux : le CNISF est présent sur VIADEO avec déjà 8017 inscrits. Chacun peut le faire, à condition d'être inscrit sur le répertoire. Pour les modalités, il vaut mieux s'adresser directement à François Blin qui expliquera les choses bien mieux que moi. Le CNISF s'intéresse aussi à Facebook et à Twitter.

L'enquête sur les salaires des ingénieurs aura désormais un volet régional.

Il existe une forte demande de mutualisation de « boîtes à outils », de signalétique, d'échanges d'articles pour nos revues,...

Désormais on ne doit plus parler que d'Ingénieurs et Scientifiques de France, mais les structures juridiques restent le CNISF et les URIS.

On peut avoir accès à des chèques emploi associatifs et même embaucher

un BTS pour 150€ par mois. Il faut nous renseigner sur ces opportunités.

En conclusion, Guy Delaval a confirmé la création d'un groupe de travail sur les structures et les flux financiers (j'y participerai) et la nécessité d'une meilleure communication tant en interne qu'en externe.

Les prochains congrès auront lieu les 19 et 20 mars à Paris et du 16 au 19 octobre à Annecy.

Bernard TRAMIER (INSA)

23 octobre 2009

III/ CONSEIL d'ADMINISTRATION de l'URIS du 14 octobre 2009

Il s'est tenu dans les locaux du Lycée Hôtelier de Bonneveine à Marseille.

Lors de cette réunion le **Président Bernard TRAMIER** a fait l'historique des différentes actions où l'URIS s'est impliquée et annoncé les principales manifestations envisagées dans un proche avenir.

Il a notamment évoqué :

- le Colloque organisé le 25 novembre avec « l'Académie des technologies » sur l'application des technologies à la santé et à l'alimentation.

- le Prix Henri FABRE des sciences et technologies de « l'Académie de Marseille » qui sera remis au Palais du PHARO à Marseille le 11 décembre 2009.

- l'activité de l'action de « promotion du métier de l'ingénieur » qui se développe et qui est animée par **Michel DEJEAN** et **Stéphane BONNARDEL**

- la possibilité d'apporter une contribution sur l'apport des techniques et technologies dans la « culture » dans le cadre « MARSEILLE 2013 ».

Il a ensuite rappelé les principales manifestations envisagées :

- nouvelle visite **d'un SNA** sera organisée dans la dernière semaine de février

- visite de la **centrale de MARTIGUES PONTAU** (passage au gaz naturel)

- visite du **dépôt des tramways** de MARSEILLE

- visite stade **Vélodrome et station d'épuration**

- visite d'une installation de biogaz à **La CIOTAT en partenariat avec l'ATEE**

- **Assemblée Générale** de l'URIS Provence en mars

- visite de **la cathédrale** et de **la Vieille Major**

- **chantiers navals de La CIOTAT** au printemps 2010

- visite du **Canal de Provence** en avril 2010

- visite à la **Police Scientifique de Marseille** fin mars 2010 avec dîner débat à La Maison du Bâtiment au boulevard Michelet.

Cette réunion s'est terminée par un repas pris en commun dans le restaurant du lycée et servi par les élèves dans le cadre de leur formation. Nous tenons à remercier le « lycée hôtelier » pour l'accueil qui nous a été réservé.

Albert GELLY (Arts et Métiers Paris Tech - Aix156)

IV/ LA PROMOTION DES METIERS de L'INGENIEUR et des METIERS SCIENTIFIQUES

Le mardi 8 septembre 2009 l'URIS Provence a organisé une réunion des intervenants potentiels dans l'action **« Promotion des Métiers de l'Ingénieur »** qu'elle mène auprès des lycées et collèges en coordination avec le Rectorat et la Direction Départementale de l'Enseignement Catholique.

Plus d'une vingtaine de personnes, intervenants anciens et nouveaux volontaires, ont participé à cette réunion où, après un mot d'accueil du Président Bernard TRAMIER, Michel DEJEAN, en charge de cette action à l'URIS avec Stéphane BONNARDEL, en a rappelé les principales caractéristiques. Au travers de ces interventions on s'adresse aux jeunes pour faire connaître le « métier d'ingénieur » et non pour faire la promotion de quelque école que ce soit.

Après un tour de présentation des participants il est rappelé que ces actions s'adressent à un public d'élèves de la 3éme à la terminale sur l'ensemble des départements couverts par l'URIS Provence. Elles peuvent se présenter sous différentes formes : présentations, forums ou tables rondes. Elles se font à la demande des Etablissements scolaires pendant les heures de cours (parfois le samedi pour les Forums). Pour animer ces prestations l'URIS met à disposition des intervenants un ensemble de documents audiovisuels pédagogiques composé de diaporamas, film sur DVD, fiches de présentation des différentes actions.....Tous ces documents sont consultables et téléchargeables sur le site de l'URIS Provence :

www.urisprovence.com à la **rubrique « métiers », onglet « kit ».**

Un échange de questions-réponses a permis aux « anciens » de faire profiter aux nouveaux intervenants de leurs expériences vécues. L'URIS remercie tous les participants et plus particulièrement les jeunes qui veulent bien s'investir dans ce domaine.

Merci enfin pour son accueil au « restaurant-librairie des ARCENAULX » pour cette soirée qui s'est terminée par un repas pris en commun.

Albert GELLY (Arts et Métiers Paris Tech)

V/ NOMINATIONS

- ECOLE CENTRALE MARSEILLE

Frédéric FOTIADU (ECM 87) Directeur des relations internationales à l'Ecole Centrale Marseille a été nommé **Directeur de l'Ecole Centrale Marseille** à compter du 1er novembre 2009.

Sont respectivement nommés **Directeur adjoint** **Dominique HENRIET** et **Directeur délégué** **Thierry GAIDON.**

- URIS PROVENCE

Cyril JESUS (ESME SUDRIA 96), responsable d'affaire chez SPIE va seconder **Claude SERVAJEAN** dans l'optique d'assurer sa succession dans quelques temps.

- ANCIENS de l'ECP

Jean LIPCEY nous informe que **Franck GUILLAUME** (ECP 93) est le nouveau **Président** poste où il remplace **Philippe ROSE**. Il propose pour le CA de l'URIS un nouveau candidat **Xavier SIRETA** (ECP 74) qui remplacera **A. BERRET**

VI/ PRIX HENRI FABRE 2009

Allocution prononcée par Bernard TRAMIER, lors de la remise du prix de l'ACADEMIE de MARSEILLE organisée le 11 décembre 2009 au Palais du PHARO à MARSEILLE, pour la remise Prix Henri FABRE

Mes chers confrères, Mesdames, Messieurs,

Après l'aéronautique en 2008, l'énergie a été retenue comme thème du Prix Henri Fabre 2009, des Sciences et des Technologies, décerné par l'Académie de Marseille, en collaboration avec l'Union régionale des Ingénieurs et Scientifiques de Provence.

Lorsque l'on parle d'énergie aujourd'hui, on pense immédiatement aux énergies renouvelables, en oubliant un peu trop vite, qu'au milieu de ce siècle, les énergies fossiles constitueront encore la principale source d'énergie au niveau mondial. Les moteurs thermiques, qui utilisent ces énergies fossiles, ont donc encore un bel avenir devant eux, et toute innovation permettant d'accroître leurs performances, en réduisant par exemple, leur consommation aura un impact très significatif sur la réduction des émissions de gaz carbonique dans l'atmosphère.

C'est justement l'objet du « **projet QCARSPI** » qui s'inscrit dans le Pôle de compétitivité CAPENERGIES.

Ce projet consiste à développer un dispositif de mesure de la qualité du carburant en utilisant la spectrométrie dans le proche infra-rouge. Ce dispositif sera embarqué sur les véhicules ou engins fonctionnant soit au diesel, soit au fuel lourd. Il permettra une réduction de la consommation en carburant en optimisant les performances des moteurs, et par voie de conséquence il réduira les rejets à l'atmosphère et les émissions de gaz carbonique. Des dispositifs semblables ont déjà été conçus pour les automobiles, l'apport du projet QCARSPI permettra d'étendre ce concept à des moteurs de navires, d'engins de travaux publics qui ont des consommations élevées en carburant. Une réduction de 5 à 10% est envisagée, ce qui est considérable.

Le chef de projet, responsable de son développement, est monsieur **Patrice FLOT**, à qui je vais avoir le plaisir de remettre le **Prix Henri Fabre 2009 des Sciences et Technologies de l'Académie des Sciences, des Arts et des Lettres de Marseille**. Ancien élève de l'Ecole Polytechnique, diplômé de l'Ecole nationale supérieure du pétrole et des moteurs, **Patrice FLOT** est Directeur général adjoint de la société **« Contrôle, Mesure, Régulation »**, basée à Château-Gombert et spécialisée dans la conception et la fabrication d'instrumentation pour la marine et l'énergie. Il est marié et père de deux enfants.

Bernard TRAMIER (INSA) Président de l'URIS Provence

VII/ 30 ANS D'IMMUNO-TECHNOLOGIES : Détournements et bricolage moléculaire

Quelques définitions préliminaires

Les immunotechnologies portent sur la manipulation du système immunitaire, cet organe diffus, caractérisé par une double capacité de mémorisation et d'adaptation qui permet de détecter et de traiter les situations de mises en danger de l'organisme par des éléments exogènes et de participer ainsi à la délimitation de l'identité moléculaire du sujet. Les immunotechnologies couvrent deux domaines : les vaccins à usage prophylactique ou thérapeutique et les anticorps monoclonaux (AcM), qui trouvent leurs utilisations dans l'industrie du diagnostic (immunoessais) et surtout comme médicament. Je concentrerai mon propos sur le développement des anticorps monoclonaux comme nouvelle catégorie de médicaments, au coté des molécules de synthèse (NCE) et des protéines humaines recombinantes issues de la première vague des biotechnologies.

Je résumerai en parlant de *détournement et de bricolage* : détournement d'un processus biologique central pour assurer la stabilité des organismes et des populations afin de générer un univers de candidats médicaments, bricolage moléculaire pour créer à partir de ces anticorps candidats des molécules plus actives, coupler des capacités de reconnaissance de cible avec des fonctions effectrices ou encore manipuler in vitro des répertoires. De façon intéressante, les principaux opérateurs des immunotechnologies ont été des jeunes sociétés innovantes (parfois devenus tout ou partie de très grosses entreprises comme Genentech / Roche).

Quelques données économiques

Détournements et bricolages, mais à une échelle d'industrie lourde. L'industrie des anticorps monoclonaux médicaments représente plus de 30 milliards de $ de revenus en 2009, environ 50 milliards attendus en 2013. Le domaine connaît une croissance annuelle supérieure à 10 % par an, à comparer aux 1% et 4% de croissance annuelle des petites molécules et des protéines recombinantes. Seuls le champ des vaccins est plus dynamique encore, mais pour un volume nettement plus faible.

L'activité a réellement démarré en 2001 avec le lancement commercial du produit leader, l'anti CD20 Rituximab® enregistré pour le traitement du lymphome et plus récemment dans l'arthrite rhumatoïde, qui représente environ 5,5 Md $ de ventes. Aujourd'hui environ 20 anticorps sont enregistrés, principalement dans deux champs thérapeutiques, la cancérologie et l'immunologie-inflammation. Il faut noter que 5 produits représentent plus de 75% du total des ventes : Avastin® (anti VEGF, cancer), Herceptin® (anti Her2, cancer), Humira® (anti TNF, inflammation), Remicade® (anti TNF, inflammation) et Rituxan® (cancer et inflammation) : 5 molécules, 4 cibles, 3 produits de cancérologie et 3 produits pour l'inflammation chronique. Une caractéristique commune de ces produits est qu'ils s'adressent à des populations de patients relativement faibles, (quelques dizaines ou centaines de milliers par an, rien à voir avec les contingents énormes de la cardiologie), mais offrent des bénéfices thérapeutiques très significatifs, au point qu'on peut parler de rupture médicale autant que technologique dans la prise en charge de certaines pathologies comme le lymphome folliculaire ou l'arthrite rhumatoïde justifiant des niveaux de prix de plusieurs dizaines de milliers d'Euros par traitement. Avec les anticorps la Big Pharma n'a pas abandonné le concept de blockbuster, mais le concept s'est déplacé. Dans une certaine mesure, c'est un nouveau modèle économique qui émerge, ce qu'attestent les efforts considérables des grands groupes pour être présents au travers d'acquisitions de sociétés spécialisées : pour des sociétés ayant un gros patrimoine technologique, et un portefeuille comprenant des anticorps en Phase avancée de développement, les transactions observées ces dernières années dépassent toutes le Milliard de $.

La réponse anticorps détournée

Lorsque le système immunitaire d'un mammifère est exposé à une molécule quelconque (antigène), si celle-ci est reconnue comme exogène (immunogène), certaines cellules (lymphocytes B) produisent et excrètent dans le sang des anticorps. Les anticorps sont des macromolécules glyco-protéiques multimériques capables de lier l'antigène immunisant et de mobiliser des processus conduisant à son élimination. En cas d'expositions répétées à l'immunogène, l'affinité des anticorps pour l'antigène immunisant augmente avec les administrations successives, ce qui met en évidence la mémoire adaptative qui est une caractéristique centrale du système immunitaire.. Les anticorps participent ainsi à la reconnaissance et à l'élimination de toutes les structures cellulaires exprimant des motifs faisant partie de leur répertoire antigénique, et non pas seulement à la reconnaissance de l'antigène immunisant.

Un lymphocyte B donné ainsi que toutes les cellules filles qui en dérivent produit un et un seul type d'anticorps ou anticorps « monoclonal » : la diversité des anticorps est l'exact reflet d'une diversité cellulaire somatique. La production d'un anticorps monoclonal en réponse à l'antigène correspond en fait à la sélection par l'antigène et à l'activation de sous populations lymphocytaires homogènes (« clones ») produisant cet anticorps. Bien entendu, au cours d'une réponse anticorps, de très nombreux clones sont activés qui produisent simultanément des anticorps différents. En 1975 avec une technologie permettant de cultiver *in vitro* les clones de lymphocytes B murins (rat ou souris) après immunisation des animaux, et donc de disséquer la réponse anticorps dans ses composants élémentaires et de produire à façon des anticorps monoclonaux homogènes. Le détournement fondateur consiste donc à produire in vitro des anticorps monoclonaux utilisables comme médicament à l'imitation des anticorps produits lors de la réponse immune.

Quelques caractéristiques générales font des anticorps des candidats médicaments particulièrement adaptés au traitement des pathologies graves ou chroniques. Pour un récepteur membranaire donné, il est généralement possible de sélectionner des anticorps présentant des affinités de liaison élevées sans que l'on observe de réactivité significative avec des cellules n'exprimant pas ce récepteur. Cette sélectivité limite le risque de toxicité aux effets dus au mécanisme d'action lui-même, et non aux interactions imprévues avec d'autres récepteurs, ce qui est un grand avantage. Sur le plan pharmacocinétique, les anticorps sont des molécules sélectionnées par l'évolution pour assurer une protection de longue durée de l'organisme après une réponse immune efficace. La longue durée de vie plasmatique permet de maintenir des concentrations sériques élevées avec des administrations espacées de plusieurs semaines, ce qui est bien adapté à la prise en charge des pathologies chroniques.

Comme on le voit une propriété remarquable des anticorps est de combiner dans une même structure macromoléculaire une capacité de reconnaissance de cible (liaison à l'antigène) et la mobilisation de fonctions effectrices intervenant dans l'élimination de la cible par le système immunitaire. Ces propriétés sont portées par des domaines structurellement distincts, qui peuvent être manipulés indépendamment l'un de l'autre sans affecter la conformation de l'ensemble, ce qui est un grand avantage pour l'ingénieur moléculaire et ouvre la voie à toutes les possibilités de bricolage et d'optimisation afin d'obtenir des propriétés nouvelles.

Bricolages moléculaires

Immunogénicité

Une première limite de l'utilisation chez l'homme d'anticorps murins est qu'ils sont reconnus par le système immunitaire du patient comme des éléments étrangers. L'induction d'une réponse anti-anticorps peut au mieux affecter la pharmacocinétique du médicament et en compromettre l'efficacité, au pire provoquer une réponse toxique de nature allergique. Des techniques de plus en plus fines et précises ont permis d'identifier au sein de la molécule d'anticorps les éléments structuraux caractéristiques de l'espèce d'origine pour les remplacer par des éléments humains, sans pour autant perdre la capacité de liaison à l'antigène. Dans un premier temps, les domaines de liaison à l'antigène d'origine murine ont été conservés, et raboutés à des domaines humains portant les fonctions effectrices (anticorps hybrides). Puis les progrès de l'ingénierie moléculaire des protéines et de la modélisation des structures tri-dimensionnelles ont permis de transférer dans une structure d'origine humaine les seuls fragments du domaine de liaison impliqués directement dans l'interaction avec l'antigène (humanisation par CDR grafting). C'est aujourd'hui une opération de routine. Une approche alternative a consisté à transférer l'ensemble du répertoire des gènes humains codant pour les anticorps dans une souris, de sorte que l'immunisation de la souris ainsi « humanisée » conduise directement à la production d'anticorps humains. Malgré quelques limites qui sont celles de la diversité du répertoire ainsi obtenue, cette dernière approche a également permis de produire de nombreux candidats médicaments. On constate néanmoins que l'approche indirecte « traditionnelle » associant immunisation de la souris, production de monoclonaux murins et humanisation des anticorps murins obtenus apparaît aujourd'hui comme la stratégie la plus pratiquée.

Mécanismes d'action

Les anticorps actuellement commercialisés font appel à trois principaux modes d'action :

ADCC (Cytotoxicité dépendante d'anticorps). Les anticorps du type IgG1 peuvent recruter des cellules effectrices (macrophages et surtout cellules NK) qui tuent les cibles recouvertes d'anticorps. C'est le mécanisme d'action du produit leader Rituxan®, dont l'injection conduit à la lyse des cellules exprimant l'antigène CD20. Dans les dernières années, l'analyse des interactions entre les anticorps IgG1 et les récepteurs présents sur les cellules tueuses impliquées dans l'ADCC a permis de mettre en évidence le rôle joué par les sucres des anticorps IgG1. Plusieurs technologies d'ingénierie moléculaire ont été développées pour agir à ce niveau et augmenter l'efficacité des anticorps cytotoxiques. Les IgG1 sont particulièrement adaptés au développement d'anticorps ciblant des antigènes tumoraux.

Neutralisation d'un médiateur soluble. C'est le mécanisme d'action des anticorps anti-TNF, qui bloquent la cascade inflammatoire en neutralisant l'effet de ce médiateur. L'absence d'interaction avec des récepteurs cellulaires peut alors être un avantage : l'un des deux anti-TNF commercialisé est un fragment d'anticorps qui ne conserve que la capacité de liaison au TNF.

Blocage d'un récepteur membranaire (anticorps antagoniste) ; c'est par exemple le cas des anticorps dirigés contre des récepteurs de facteurs de croissance du micro-environnement tumoral, comme l'antiVEGF.R Avastin®. Dans une variante de cette approche sont actuellement développés en oncologie deux anticorps immuno-stimulant, dont l'antiKIR IPH2101 d'Innate Pharma, qui bloquent des récepteurs inhibiteurs et activent les populations effectrices anti-tumorales. Il est alors essentiel de ne pas mobiliser l'ADCC : c'est ce que permettent les anticorps de type IgG4 pour lesquels des mutations stabilisantes augmentant la stabilité plasmatique ont également été décrites.

Une illustration très intéressante du cheminement parfois tortueux de l'innovation est donnée par l'histoire très intéressante des immuno-toxines. A l'origine du concept d'anticorps thérapeutique au tout début des années 1980, a été émise l'idée de coupler chimiquement un anticorps avec une toxine pour cibler efficacement des tumeurs solides. L'anticorps est ici considéré comme un outil de vectorisation d'une substance active, plus qu'un produit actif en lui même. Mais les premières tentatives n'ont pas permis à des médicaments nouveaux de voir le jour. Les obstacles étaient trop nombreux, et trop difficiles à anticiper : sélection de l'antigène ciblé, stabilité du conjugué anticorps–toxine dans le plasma, immunisation contre les immunotoxines etc.. Aujourd'hui, trente ans plus tard les immunotoxines font brillamment retour. La technologie s'applique aux antigènes tumoraux qui sont internalisés dans le milieu intra-cellulaire lors de l'interaction de l'anticorps avec sa cible membranaire. On dispose de toxines efficaces et peu immunogéniques, et surtout de techniques de couplage stables en milieu plasmatique, mais qui conduisent à la libération de la toxine dans intracellulaire après internalisation du médicament. Tous ces éléments conduisent à améliorer de façon spectaculaire l'index thérapeutique (rapport entre dose efficace et dose maximale tolérée) et ouvrent de nouvelles perspectives en particulier en onco-hématologie, dans la mesure où les tumeurs liquides posent beaucoup moins de problèmes de barrières pharmaco-cinétiques. La première immunotoxine a été commercialisée en 2004 (Mylotarg®) avec encore des effets secondaires significatifs qui en restreignent l'usage, mais une nouvelle génération de produits est attendue pour les prochaines années , qui peut fournir une alternative crédible aux IgG1 et à l'ADCC pour les antigènes internalisés.

Systèmes de production

Un autre sujet est celui des systèmes de production industrielle. Lors de l'explosion du domaine au début des années 2000, les échelles de productions sont très rapidement passées du kilogramme à la tonne, suscitant un goulet d'étranglement considérable dans les portefeuilles de développement par manque de capacité production. La situation semble maintenant régularisée, sans qu'ait émergé de système alternatif à la production en cellule de mammifère (CHO ou myélome). En fait, l'économie du médicament innovant est d'abord contrôlée par l'amortissement des coûts de développement, plus que par les marges industrielles. Personne n'a pris le risque de compromettre un développement pharmaceutique en s'aventurant en dehors des sentiers battus et validés par les autorités réglementaires, d'autant que les barrières d'entrée liées à l'échelle des investissements ne sont pas nécessairement défavorables aux gros acteurs du marché. Des améliorations marginales des technologies de production ont donc été suffisantes, avec des investissements massifs en volume. Pour autant, on ne peut exclure qu'émergent dans les années à venir des systèmes de production radicalement nouveaux non seulement par les gains de productivité (volume des fermenteurs) mais par surtout la maîtrise du produit qu'ils permettent. A cet égard, la production en levure semble la voie la plus prometteuse, si l'on parvient à manipuler la cellule hôte de manière à contrôler parfaitement les modifications post-traductionnelles que subissent les anticorps dans les cellules de mammifère.

Du Top 5 au Top 50

Le vrai sujet, c'est maintenant le choix et la validation de la cible. La technologie remarquablement flexible des anticorps monoclonaux permet de générer aisément des centaines de candidats médicaments contre la plupart des récepteurs membranaires et des bio-molécules solubles. Avec des bricolages astucieux, on peut optimiser les candidats sans être bloqué par les barrières de propriété intellectuelle pour la plupart déjà anciennes qui ont un temps freiné l'extension du domaine, et permis à quelques sociétés habiles et créatives de trouver leur place. Comment alors faire en sorte que l'on passe de 5 blockbusters à des centaines de thérapeutiques innovantes ? Les obstacles sont sans doute autant socio-économiques que scientifiques.

Sur le plan scientifique, la validation de cibles nouvelles relève encore d'une démarche empirique de « pari raisonnable » à la lumière de données expérimentales accumulées aussi bien dans des situations physio-pathologiques que dans des modèles animaux. La stratégie est différente et peut être plus solidement rationnelle quand il s'agit de cibles déjà travaillées : on peut alors mieux définir à priori le cahier des charges de l'anticorps idéal, en fonction de la connaissance clinique que l'on a du premier médicament tête de série. Pour les cibles nouvelles, on est généralement très loin de l'idéal d'une pharmacologie « descendante » qui partirait de la pathologie à l'échelle de la population à traiter pour parvenir au niveau moléculaire. Les

deux principaux problèmes sont la variabilité inter-individuelle, et la transposabilité des modèles animaux.

La variabilité interindividuelle pose des problèmes fondamentaux, en particulier pour des médicaments immuno-modulateurs qui ciblent le traitement des maladies inflammatoires ou auto-immunes, ou la stimulation de l'immunité anti-tumorale. Les caractéristiques fondamentales du système immunitaire que sont la mémoire et la non linéarité des réponses conduisent à des instabilités très importantes et à une très forte différenciation entre les individus : chez les adultes, certains virus peuvent mobiliser jusqu'à 10% des cellules effectrice mémoire, soit une demi-livre de système immunitaire ! Quelques soient par ailleurs les polymorphismes génétiques, le sujet est déterminé par son histoire, et l'histoire de chacun amène le système immunitaire très loin de son état stationnaire d'origine. Comment alors déterminer des valeurs normales et des écarts éventuels avec des paramètres quantitatifs ? Un énorme chantier de biologie clinique reste à travailler pour caractériser l'immunité normale et il n'est pas évident que les concepts et outils analytiques soient en place pour ce faire. Pour un nouvel anticorps (cible nouvelle) il n'y a pas d'autre façon de procéder que d'accumuler les données chez les patients et les sujets normaux sur la distribution tissulaire de l'antigène cible et l'altération de l'expression associée à la maladie. Cette approche systématique est pertinente à la fois pour les questions de sécurité (spécificité) et d'activité (corrélation entre expression et maladie). Elle n'est bien sur pas suffisante pour valider une cible nouvelle, mais indispensable aux stades initiaux de validation. L'innovation repose de façon cruciale sur l'accès aux échantillons cliniques, et sur la fluidité des interactions entre médecins, pathologistes et immuno-pharmacologues.

La mise en évidence d'un effet pharmacologique dans des modèles animaux est un autre élément important dans la décision de passer aux essais cliniques. Cependant, ces données sont souvent difficiles à interpréter car les systèmes biologiques considérés ne sont pas nécessairement conservés entre les espèces. Ceci est particulièrement vrai pour les immunorécepteurs du système immunitaire, et pour les antigènes tumoraux. La seule possibilité pour évaluer l'efficacité d'un anticorps contre un antigène tumoral consiste à greffer des tumeurs humaines dans des souris immuno-déficientes (modèles xénogéniques), avec toutes les limites d'un tel exercice. On peut néanmoins avoir recours à de tels modèles pour comparer des formats d'anticorps (par exemple conjugué ou IgG1) ou explorer l'effet de combinaisons entre agent cytotoxique et anticorps. Le caractère prédictif des modèles est amélioré par le recours systématique à des modèles transgéniques qui permettent de travailler de façon pertinente le rapport entre dosage, pharmacocinétique, saturation du récepteur cible et marqueurs d'efficacité. Ces modèles indispensables sont encore relativement lourds à développer. Par ailleurs, l'interprétation statistique des expérimentations en modèle animal n'a que peu de valeur : seules les variabilités expérimentales sont prises en compte dans la mesure où les souris utilisées possèdent toutes un même fond génétique, et une histoire assez proche.

En final, seul le développement clinique, combiné à la biologie clinique peut fournir les réponses attendues. Le développement, c'est long difficile et très onéreux : typiquement 5 à 10 Millions EUR pour mener le développement pharmaceutique et parvenir au premier kilogramme d'anticorps formulé pour des essais chez l'homme, puis 50 à 100,000 EUR par patient pour un essai de première administration chez l'homme en cancérologie. Les coûts ont augmenté de façon très substantielle depuis 10 ans sous l'effet de facteurs combinés : accroissement des exigences réglementaires, généralisation des stratégies de combinaisons thérapeutiques associant des produits très coûteux, compétition pour l'accès aux patients dans un contexte de marketing scientifique intensif etc.. On peut déplorer l'alourdissement réglementaire qui crée des barrières d'entrée pour les plus petits opérateurs. C'est néanmoins la traduction d'une exigence sociale croissante de sécurité pour les patients engagés dans les essais, que la collectivité n'accepte plus de mettre en balance avec le bénéfice collectif attendu de l'innovation thérapeutique. Chaque incident ou accident (comme avec les anti CD28 en 2005) déplace encore le curseur.

Il est remarquable que le domaine majeur des AcM-médicaments découle d'une technologie mise au point dès 1975 qui a été détournée de sa visée initiale fondamentale pour donner lieu à des développements industriels considérables et non anticipés. Étrangement, la France est très peu présente dans les technologies d'ingénierie des anticorps malgré une très forte tradition en immunologie, et amertume supplémentaire Marseille et Montpellier ne sont pas les métropoles de référence du domaine malgré des débuts très précoces – trop précoces peut-être. On peut se demander si les démarches fondées sur le détournement et le bricolage sont en résonance avec le patrimoine culturel des chercheurs et ingénieurs français, qui pourtant excellent dans les arts constructifs, quelque soit l'échelle considérée. Le cloisonnement intellectuel entre médecins et ingénieurs est certainement un facteur explicatif plus pertinent. En tout cas les questions en suspens sont légions qui nécessiteront approches transversales, chemins de traverses et vagabondages interdisciplinaires avec médecins, immunologistes, ingénieurs et mathématiciens : l'immuno-pharmacologie intégrative reste à construire, et c'est assez excitant.

Extrait du « BULLETIN du GRECO » de Novembre 2009 – Article de Hervé BRAILLY

Directeur de la publication : Albert GELLY - Email : ALBERT.GELLY@wanadoo.fr

URIS PROVENCE - Chez ÉCOLE CENTRALE de MARSEILLE—Pôle de l'Etoile

Technopôle de Château-Gombert

38 rue Frédéric Joliot-Curie - 13451 Marseille Cedex 20 - tél. : 04 91 53 97 30

L'Association n'est pas responsable des opinions de ses membres exprimées dans cette publication.