

30 ans d'immuno-technologies : Détournements et bricolage moléculaire

Bulletin du GRECO
Hervé Brailly
Novembre 2009

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.

Dans une acceptation très large, les biotechnologies recouvrent l'ensemble des produits et procédés de production faisant appel aux sciences du vivant, ce qui pour rester dans le secteur de la santé humaine peut inclure selon les inclinations de chacun la totalité de la recherche pharmaceutique et les dispositifs médicaux (action sur le vivant), ou se restreindre à certaines classes de molécules produites par fermentation ou culture cellulaire (système de production). Un autre type de définition relève des logiques financières ou économiques, avec des énoncés largement performatifs qui servent les intérêts de celui qui les énoncent : la biotechnologie, ce sont les jeunes entreprises innovantes et c'est ce que finance l'investisseur spécialisé dans les biotechnologies, peu importe s'il s'agit de reformuler une molécule générique ou d'accompagner la restructuration de la RD d'un grand groupe pharma qui abandonne un domaine thérapeutique – toutes activités au demeurant très louables, possiblement profitables, mais qui ont peu à voir avec le champ scientifique qui nous occupe.

Par bonheur, toutes les définitions convergent pour placer les anticorps monoclonaux au cœur des biotechnologies, et exactement dans les problématiques brillamment introduites par Michel. 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) : la définition économique ou financière de la biotech s'applique également. Nous sommes vraiment, quelque soit l'angle, au cœur du sujet du jour.

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. Au cours de cette réponse immunitaire, la concentration plasmatique en anticorps augmente progressivement ; 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. L'ensemble des molécules que lie un anticorps donné constitue le répertoire antigénique, qui est structurellement relié à l'immunogène. 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. L'élucidation de ces mécanismes et des bases génétiques de la diversité des anticorps a nourri les questions de l'immunologie fondamentale pendant les années 1960-1970. Sur le plan des applications, le domaine a explosé 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 (toxicité « on-target »), et non aux interactions imprévues avec d'autres récepteurs (toxicité « off-target ») ce qui est un grand avantage. Les anticorps ne traversent pas les membranes des cellules n'exprimant pas le récepteur cible et n'interagissent donc pas avec les molécules intra-cellulaires, ce qui limite encore le risque de toxicité imprévue. 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 reconnue de l'utilisation chez l'homme d'anticorps murins est l'immunogénicité de ces produits, qui 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.

Les anticorps humanisés ou humains se sont imposés comme des standards pour tout développement chez l'homme. Tous les produits récemment enregistrés appartiennent à l'une ou l'autre de ces catégories. La technologie est accessible et banalisée, maintenant libre de droits pour l'essentiel, ce qui ne bloque pas l'innovation thérapeutique. On peut néanmoins s'interroger sur la nécessité d'aller plus loin que les anticorps hybrides : en final, l'immunogénicité de l'anticorps médicament dépend sans doute plus de son mécanisme d'action, de l'effet éventuellement immunosuppresseur ou immuno-stimulant du produit, des interactions avec les domaines effecteurs que du taux d'humanisation. De surcroît, même si elle ne correspond qu'à une petite partie de la structure protéique, la zone impliquée dans la liaison à l'antigène peut susciter une réponse immunitaire affectant directement l'efficacité du produit. Aucun essai « à toute choses égales par ailleurs » ne permet de conclure à la moindre immunogénicité des anticorps humanisés par rapport aux anticorps hybrides : un tel essai ne serait du reste pas éthique chez l'homme si l'on postule que la technologie la plus sophistiquée pour limiter le risque doit *a priori* être utilisée !

Répertoires in vitro

La technologie est-elle stabilisée ? Les efforts se poursuivent pour s'affranchir totalement de l'immunisation et manipuler *in vitro* des répertoires de gènes donnant accès à une diversité nouvelle de molécules candidates. La compréhension fine des mécanismes de génération de la diversité des anticorps à partir d'un ensemble limité de gènes recombinés et remaniés au stade somatique a ouvert la voie à des technologies de recombinaison/sélection *in vitro* en dehors du lymphocyte, notamment par expression dans des systèmes de phages qui permettent de manipuler aisément des répertoires entiers et d'obtenir l'expression surfacique des anticorps recombinants. Il n'est pas évident que ces technologies permettent d'élargir encore le répertoire des candidats médicaments possibles par rapport à la méthode « traditionnelle » avec immunisation. On a aussi fait appel à des espèces, (comme le lama et ses amis) qui produisent des anticorps de petite taille, administrables par voie aérienne et semble t'il faiblement immunogéniques. Cependant, si l'on fait la part des prouesses technologiques et des avantages en termes de propriété intellectuelle, la stratégie ancienne et stabilisée passant par l'ingénierie d'un anticorps monoclonal lead semble toujours la plus attractive.

Une frontière intéressante est la maturation de l'affinité de l'anticorps obtenu. Au cours de la réponse adaptative, l'augmentation de l'affinité des anticorps fait intervenir des phénomènes d'hyper-mutations au niveau du locus anticorps dans les lymphocytes B sous l'effet de la désactivation locale des mécanismes enzymatiques de réparation du matériel génétique. Une voie prometteuse consiste à autoriser dans des systèmes cellulaires de telles mutations localisées afin d'obtenir par sélection des anticorps plus affins. La maturation d'affinité pourrait aussi être obtenue *in vivo*, par reclonage de l'anticorps d'intérêt, afin de bénéficier d'un environnement physiologique favorable. Il reste des pistes intéressantes à explorer pour la biologie synthétique appliquée à l'immunotechnologie.

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 commercialisés 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.

On peut imaginer que des anticorps soient également utilisés comme agonistes de récepteurs membranaires mimant l'effet du ligand naturel du récepteur. L'effet pro-apoptotique direct de plusieurs anticorps a ainsi été postulé, mais ces effets sont très difficiles à objectiver *in vivo*, chez le patient. L'innovation ne s'arrête pas avec le premier anticorps visant une cible donnée : l'accumulation de données de biologies cliniques est indispensable pour comprendre le mécanisme d'action *in vivo*, et orienter la génération de médicaments de deuxième génération plus efficaces ou mieux tolérés visant la même cible. Ainsi, le récepteur CD3 est travaillé depuis plus de 30 ans, depuis les premières injections d'anticorps murins dans un contexte de prévention du rejet de greffe..

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 l'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.

Systemes 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 productivités (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 Top5 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 biomolécules 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 a 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 effectrices 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 sûr 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, combinée à la biologie clinique peut fournir les réponses attendues. Mais 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.

Sur le plan socio-économique, nous rencontrons une autre difficulté : quel est l'opérateur qui peut prendre le risque de travailler sur les cibles nouvelles en les documentant de façon approfondie, jusqu'aux premiers anticorps candidats médicament ? La division actuelle du travail ne semble pas optimale. Les institutions de recherche académiques défrichent et publient des cibles nouvelles et de nouveaux mécanismes d'action, mais n'ont ni la vocation ni les ressources technologiques pour aller très loin dans des activités de recherche appliquée moins gratifiante en terme de publications. A l'autre extrémité de la chaîne, les Big Pharma sont naturellement peu enclines au risque, ont fort à faire à consolider leurs positions concurrentielles sur des marchés et des cibles établies, manquent de connexions académiques et par conséquent préfèrent acheter plus tard et plus cher des projets innovants plutôt que de les démarrer très en amont en interne. Les biotechs ont vraiment vocation à jouer le rôle d'interface entre académique et big pharma en assurant la validation des cibles par des études de pharmacologie et de biologie clinique combinées avec l'optimisation des premiers candidats. Mais l'horizon de retour sur investissement est très long pour ces activités précédant le développement, et le risque est très élevé de devoir abandonner une cible travaillée plusieurs années. En période de basses eaux, et d'aversion au risque, le marché financier n'est pas enthousiaste pour ces activités de très long terme. C'est alors toute la chaîne de l'innovation qui risque de se gripper. Peut-être pourrait-on imaginer une place pour des opérateurs publics ou semi-publics de recherche pré-compétitive mutualisée travaillant sans exigence de retour sur investissement à court terme. Un tel institut multidisciplinaire d'immuno-pharmacologie travaillerait à qualifier des cibles nouvelles et à amener des candidats médicaments au développement par la biotech ou la pharma après une étape longue et complète de documentation et d'optimisation en relation forte avec la biologie clinique. Les étapes plus tardives de développement peuvent sans doute être financées par le marché ; encore faut-il que nous puissions alimenter les pipe-lines de développement avec abondance de nouveaux candidats à fort potentiel.

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. Etrangement, 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.