

## **Rapport de réunion sur la plateforme de conception d'anticorps assistée par intelligence artificielle de MAbSilico**

Groupe de travail AvATher | 30 avril 2026 | 17h00-19h00

### **A. Contexte:**

Les virus respiratoires demeurent une menace majeure pour la santé publique, responsables d'une morbidité, d'une mortalité et d'une pression importantes sur les systèmes de santé à l'échelle mondiale. Au-delà des épidémies saisonnières, le risque persistant d'émergence et de réémergence de virus respiratoires, notamment via des transmissions zoonotiques et l'apparition rapide de nouveaux variants, justifie la poursuite des efforts de préparation ainsi que l'évaluation de stratégies antivirales et d'approches fondées sur les anticorps susceptibles de compléter la vaccination et les traitements existants.

Les approches antivirales et les anticorps thérapeutiques actuellement disponibles conservent un intérêt important, mais peuvent être limités par l'évolution virale, une efficacité réduite face aux variants émergents et l'apparition rapide de mutations d'échappement. En conséquence, le groupe de travail AvATher de l'ANRS-MIE poursuit ses activités d'identification, d'évaluation et de priorisation de thérapeutiques innovantes, ainsi que de technologies susceptibles d'être intégrées à l'arsenal thérapeutique contre les virus respiratoires. Dans ce contexte, le groupe de travail a invité MAbSilico à présenter sa plateforme *in silico* fondée sur l'intelligence artificielle et dédiée à la conception d'anticorps thérapeutiques, avec des applications potentielles pour l'évaluation de l'échappement immunitaire et l'adaptation thérapeutique rapide.

### **A. Technologie de MAbSilico**

- **Conception multiparamétrique d'anticorps assistée par intelligence artificielle**

MAbSilico a développé une plateforme de conception d'anticorps thérapeutiques s'appuyant sur l'intelligence artificielle, axée sur la structure et orientée épitope. La société a indiqué avoir participé à plus de 100 projets computationnels dans plusieurs domaines thérapeutiques, notamment les maladies infectieuses, l'immuno-oncologie, l'oncologie et la résistance bactérienne. Sa plateforme a contribué à la conception ou à la caractérisation d'anticorps dirigés contre des cibles telles que CD38, IGF1R et CD19, ainsi qu'à des travaux relatifs au vaccin COVEPIT.

La plateforme ne repose pas uniquement sur la séquence linéaire d'acides aminés de la cible antigénique, mais exploite sa structure tridimensionnelle afin d'identifier des épitopes d'intérêt et d'orienter la sélection de candidats anticorps. Elle s'appuie sur une combinaison

d'algorithmes et de solutions computationnelles pour évaluer et optimiser les candidats selon de multiples paramètres, notamment l'affinité de liaison, la stabilité de l'épitope, la spécificité, la développabilité, le risque de liaison hors cible (off-target) et la stabilité du candidat. L'objectif n'est donc pas simplement d'identifier l'anticorps présentant la plus forte affinité, mais de prioriser les candidats offrant le meilleur profil global, en conciliant efficacité, spécificité, risques liés à la sécurité et potentiel de développement ultérieur.

Le flux de travail interne de MAbSilico est conçu comme une chaîne de développement computationnelle intégrée, allant du prétraitement de la cible jusqu'à la validation biologique des candidats sélectionnés. Le processus débute par la modélisation structurale de la cible thérapeutique, à partir de structures expérimentales disponibles ou, lorsqu'aucune structure n'est accessible, par des approches de modélisation 3D ou d'homologie. Cette étape est complétée par une analyse de l'environnement concurrentiel, incluant l'exploitation de la littérature scientifique et des brevets afin d'intégrer les connaissances existantes sur les antigènes et anticorps déjà décrits. Selon les besoins du projet, les anticorps candidats peuvent ensuite être générés de novo, sélectionnés à partir de banques d'anticorps ou optimisés à partir d'anticorps de référence dans l'objectif de développer des candidats de type « bio-better ».

La phase de conception computationnelle évalue les candidats à travers plusieurs analyses, notamment la caractérisation structurale, la prédiction de l'affinité de liaison, l'évaluation de la réactivité croisée, l'analyse des variants et isoformes, ainsi que l'étude de la développabilité. Le processus est itératif, les différentes étapes de calcul étant répétées jusqu'à l'identification de candidats jugés satisfaisants, généralement en environ 21 jours de calcul, voire en près de cinq jours grâce à des approches de cloud computing. Jusqu'à 50 candidats peuvent ensuite être sélectionnés pour des essais biologiques réalisés en interne, notamment par cytométrie, HTRF et BLI, afin de valider expérimentalement leur capacité de liaison et de confirmer la pertinence des paramètres prédits par les algorithmes.

L'un des composants centraux de la plateforme repose sur une approche computationnelle de cartographie épitope-paratope, visant à prédire où et comment un anticorps donné se lie à un antigène. Ce module utilise le nom ou l'identifiant de l'antigène ainsi que la séquence de l'anticorps, génère lorsque nécessaire des modèles tridimensionnels des deux partenaires, puis réalise des simulations de docking sous contraintes géométriques et physicochimiques. En explorant un grand nombre de conformations possibles du complexe anticorps-antigène, la plateforme identifie les interfaces de liaison les plus probables et estime la contribution des différents résidus antigéniques à l'interaction. Les résultats comprennent des prédictions relatives aux épitopes et paratopes, des modèles de liaison ainsi que des mutations candidates pouvant être évaluées expérimentalement. Ce module peut être utilisé pour la caractérisation d'anticorps, le criblage ou le regroupement (« binning ») fondé sur les épitopes, ainsi que pour l'optimisation de candidats face à des variants, des isoformes ou des mutations antigéniques.

Une fois l'interface de liaison probable identifiée, la plateforme peut également soutenir la modélisation de l'affinité et la maturation des anticorps. Plutôt que de s'appuyer uniquement sur des outils génériques tels que les grands modèles de langage ou AlphaFold 3, qui peuvent être mal adaptés aux interactions anticorps-antigène, MAbSilico évalue la géométrie et les

propriétés physico-chimiques de l'interface afin d'estimer la force de l'interaction. L'approche prend en compte l'ensemble des acides aminés contribuant à l'interface, y compris des résidus susceptibles d'influencer indirectement la rigidité du scaffold et l'affinité. Ces informations peuvent ensuite être utilisées pour identifier les régions où des mutations pourraient augmenter ou diminuer la liaison, soutenant ainsi une optimisation ciblée des anticorps après la cartographie épitope-paratope.

- **Applications concrètes**

MABSilico a présenté plusieurs exemples illustrant la manière dont son approche de cartographie des épitopes *in silico*, fondée sur l'intelligence artificielle, peut être utilisée pour prédire les régions de liaison des anticorps et soutenir la sélection ou l'optimisation de candidats anticorps. Dans des cas d'étude impliquant des anticorps tels que le dupilumab/IL-4R $\alpha$  et l'éculizumab/C5, les régions de liaison prédites, y compris des épitopes conformationnels, ont ensuite été comparées à des données expérimentales générées par des méthodes telles que la cristallographie, les peptide arrays, le HDX, l'ELISA et la cytométrie. Ces exemples ont été présentés comme montrant que les prédictions computationnelles peuvent contribuer à orienter et accélérer la caractérisation expérimentale, sans s'y substituer. Selon MABSilico, ces prédictions *in silico* peuvent être générées rapidement, potentiellement en quelques minutes pour la cartographie des épitopes, tandis qu'une caractérisation expérimentale complète peut prendre plusieurs mois, soutenant ainsi une priorisation plus rapide et plus coût-efficace des candidats pour la validation biologique.

- **Plateforme antivirale de MABSilico : découverte d'anticorps dérivés de patients et sélection *in silico***

La plateforme antivirale de MABSilico combine l'exploitation des répertoires immunitaires de patients, des approches expérimentales *in vitro* et une sélection computationnelle afin d'identifier des anticorps dirigés contre des cibles virales. Dans l'exemple du SARS-CoV-2, des PBMC provenant de patients infectés (CHU de Tours) ont été utilisés pour isoler des lymphocytes B spécifiques de l'antigène, puis un séquençage à l'échelle unicellulaire a permis de reconstruire les répertoires d'anticorps associés aux chaînes lourdes et légères (clonotypes). MABSilico a ensuite appliqué un criblage *in silico* multiparamétrique et orienté épitope afin d'évaluer la liaison à différents épitopes de la protéine Spike ainsi que leur conservation au travers des variants émergents. Cette approche a permis d'analyser plusieurs milliers de séquences clonotypiques et de configurations de docking, conduisant à la priorisation des candidats les plus prometteurs sur la base de leur affinité prédite et de leur réactivité croisée. Les anticorps sélectionnés ont ensuite été produits et validés expérimentalement à l'aide de tests de liaison tels que la cytométrie, la BLI, le HTRF et l'ELISA, puis évalués par des essais de neutralisation *in vitro* et des études *in vivo* réalisées par des laboratoires partenaires. Cette stratégie a démontré son potentiel pour identifier rapidement des anticorps présentant une liaison et une neutralisation croisées à partir d'un nombre limité de patients, tout en soulignant que certains effets biologiques, tels que la potentialisation de la neutralisation, nécessitent toujours une validation expérimentale.

## **B. Discussion:**

- ***La plateforme MAbSilico pourrait-elle être appliquée à la grippe, notamment pour soutenir l'identification ou l'optimisation d'anticorps monoclonaux largement neutralisants ciblant des régions conservées de l'hémagglutinine (par exemple la région de la tige) et capables de conserver leur activité face aux variants circulants ?***

La plateforme a déjà été appliquée à l'hémagglutinine de la grippe dans le cadre d'une collaboration industrielle, avec pour objectif d'identifier des épitopes conservés d'intérêt et d'évaluer si des anticorps candidats conservent leur liaison malgré les variations antigéniques. Ces travaux se sont particulièrement concentrés sur la région de la tige de l'hémagglutinine, considérée comme la cible la plus pertinente pour les anticorps largement neutralisants. Au-delà de la découverte prospective, cette approche pourrait également soutenir le re-screening rétrospectif de candidats anticorps existants à l'aide de méthodes *in silico*, notamment via l'intégration de données de séquences virales stratifiées géographiquement afin d'identifier des candidats présentant une pertinence plus large ou spécifique à certaines régions. Bien que cela ne nécessite pas nécessairement de réentraîner le modèle principal, des modèles plus spécifiques à la grippe pourraient être développés si nécessaire afin d'améliorer la précision des prédictions tout en maintenant leur robustesse face aux variants circulants.

- ***La plateforme MAbSilico pourrait-elle être utilisée pour anticiper la résistance aux anticorps monoclonaux dans le RSV, par exemple en prédisant quelles mutations au sein des épitopes ciblés par les anticorps sont les plus susceptibles de réduire la liaison ou de conduire à un échappement immunitaire ?***

Oui. La plateforme pourrait être utilisée pour évaluer le potentiel de résistance des anticorps monoclonaux dirigés contre le RSV en réalisant un criblage mutationnel *in silico* à l'échelle des épitopes afin d'identifier quelles substitutions sont les plus susceptibles d'altérer la liaison des anticorps. Plutôt que de s'appuyer uniquement sur des prédictions structurales statiques, cette approche intègre le profilage mutationnel et la dynamique moléculaire afin d'évaluer l'impact des substitutions d'acides aminés sur les interactions anticorps-antigène dans un contexte structural plus réaliste. Cela permet d'identifier les mutations susceptibles de réduire l'affinité de liaison ou de compromettre l'efficacité des anticorps, tout en distinguant les mutations d'échappement potentiellement pertinentes des variations structurellement neutres.

- ***Compte tenu de la courte fenêtre d'efficacité observée pour les anticorps monoclonaux contre des virus à évolution rapide tels que le SARS-CoV-2, la plateforme MAbSilico pourrait-elle néanmoins soutenir le développement et le déploiement rapides d'anticorps monoclonaux mis à jour, ou cette approche est-elle davantage adaptée à des virus génétiquement plus stables ?***

L'approche reste envisageable, mais son utilité dépend fortement de la dynamique évolutive du virus ciblé. Pour des virus relativement stables, ou présentant des régions antigéniques conservées, cette stratégie est particulièrement adaptée et pourrait soutenir le développement durable d'anticorps monoclonaux.

Pour des virus à évolution rapide tels que le SARS-CoV-2, l'intérêt principal de la plateforme MAbSilico réside moins dans la prédiction certaine des futurs variants que dans la capacité à réaliser une évaluation rapide du risque et une priorisation thérapeutique au fur et à mesure de l'évolution virale. En pratique, les anticorps existants peuvent être rapidement réévalués *in silico* contre des variants émergents en quelques heures afin d'estimer le risque d'échappement et de déterminer si les candidats actuellement disponibles restent pertinents.

Si les mutations se situent en dehors de l'épitope ciblé, le risque immédiat peut être limité ; à l'inverse, une seule mutation au sein d'un épitope critique peut suffire à abolir l'activité de l'anticorps. Dans ce contexte, la plateforme peut soutenir une réévaluation rapide de répertoires plus larges d'anticorps existants, y compris de candidats externes déjà développés par des tiers, afin d'identifier des anticorps monoclonaux alternatifs susceptibles de conserver une activité de neutralisation croisée et pouvant être rapidement priorisés pour une validation expérimentale.

Dans cette perspective, la plateforme fonctionne moins comme un outil prédictif déterministe que comme un système pragmatique de surveillance et de réponse permettant de soutenir une adaptation thérapeutique rapide.

- **La plateforme MAbSilico semble reposer sur une approche structurale 3D, visant à identifier comment un anticorps peut se lier à un épitope existant. Comment cette approche se compare-t-elle à des stratégies alternatives consistant à concevoir ou ingénier de nouveaux sites de liaison *de novo*, par exemple pour générer des anticorps contre des cibles telles que l'hémagglutinine grippale ou la toxine B de *Clostridium difficile* ? Quels sont les principaux avantages et limites de ces différentes approches ?**

Les approches de conception d'anticorps *de novo* fondées sur des algorithmes de diffusion sont scientifiquement attractives, mais restent actuellement limitées, en particulier pour les interactions anticorps-antigène. Ces méthodes cherchent à générer de nouvelles structures à partir du bruit, puis à les affiner progressivement vers une solution de liaison souhaitée. Toutefois, leurs performances actuelles pour les anticorps demeurent faibles, avec des taux de précision rapportés autour de 3 à 5 %. L'une des principales limites tient au fait que prédire l'interaction entre deux protéines est beaucoup plus complexe que modéliser une protéine isolée, car la liaison anticorps-antigène dépend d'interfaces relativement instables et fortement dépendantes du contexte. Des approches robustes de docking et de dynamique moléculaire restent donc essentielles.

Certaines approches *de novo*, notamment les modèles de type Rosetta, nécessitent également un ancrage structural connu ou un système contraint pour améliorer leurs performances. Par ailleurs, les candidats générés dans les études publiées peuvent encore présenter des affinités relativement modestes, ce qui soulève des questions quant à leur pertinence clinique immédiate. Certaines approches reposent également sur des formats VHH/nanobody, qui peuvent présenter des risques en termes de développement et d'immunogénicité, et certains acteurs industriels semblent aujourd'hui reconsidérer leur utilisation.

À l'inverse, l'approche de MAbSilico repose moins sur la création d'anticorps entièrement *de novo* que sur le criblage et la priorisation de candidats issus de très grandes bibliothèques d'anticorps contre un épitope défini. Par exemple, la plateforme peut cribler des bibliothèques naïves contenant jusqu'à  $10^{12}$  séquences et prioriser les candidats les plus prometteurs sur la

base de l'affinité prédite à une interface anticorps–antigène donnée. Comme la plateforme est conçue pour évaluer l'affinité de liaison de manière plus consistante, cette stratégie pourrait mieux se traduire en validation expérimentale que les approches reposant uniquement sur la génération *de novo*.

- **La plateforme MAbSilico pourrait-elle soutenir la création d'une bibliothèque entièrement *in silico* de variants antigéniques plausibles et des prédictions d'anticorps correspondantes, afin d'anticiper l'émergence de mutations virales et d'identifier rapidement les anticorps monoclonaux les plus susceptibles de rester efficaces dans un futur scénario d'alerte ?**

Une telle approche est envisageable et loin d'être irréaliste. La plateforme MAbSilico pourrait, en principe, soutenir la création d'une bibliothèque *in silico* prépositionnée de variants antigéniques plausibles associés à des prédictions d'anticorps correspondantes. En pratique, cette approche reste calculatoirement accessible pour des scénarios mutationnels limités (par exemple une à deux mutations), mais devient nettement plus exigeante en ressources à mesure que la diversité des épitopes augmente.

La société a indiqué que l'accès à des infrastructures de calcul haute performance, telles que Adastra et Jean Zay, rend désormais ce type d'exploration *in silico* à grande échelle techniquement réalisable. Bien qu'une telle approche nécessite encore des étapes supplémentaires d'affinement, notamment par dynamique moléculaire, afin de garantir la robustesse des prédictions, elle demeure faisable à condition que l'espace de recherche et le nombre de candidats anticorps soient clairement définis et maintenus dans des limites raisonnables.

### **C. Évaluation globale de la technologie MAbSilico par le groupe de travail AvATher**

- **Valeur stratégique et potentiel pour la préparation** : La plateforme présente une approche techniquement crédible et potentiellement à forte valeur ajoutée pour renforcer la préparation face aux menaces virales à évolution rapide. Sa valeur ajoutée réside dans la possibilité d'augmenter la capacité de simulation, à la fois du côté des cibles antigéniques et par la constitution de bibliothèques d'anticorps prépositionnées, avec une caractérisation préalable de leur activité croisée. Sur le plan conceptuel, cela pourrait soutenir un cadre de préparation plus proactif, en permettant une évaluation rapide *in silico* des variants émergents et une identification plus précoce de candidats anticorps susceptibles de conserver leur activité.
- **Incertitudes et risques** : Le groupe a souligné que la modélisation prédictive de l'évolution virale demeure intrinsèquement incertaine, en particulier pour des virus tels que la grippe, dont l'émergence peut impliquer des événements complexes de réassortiment ou de recombinaison plutôt que des mutations progressives prévisibles. Ainsi, les approches *in silico* peuvent soutenir l'estimation du risque et la priorisation, mais ne permettent pas d'anticiper de manière fiable l'ensemble des futurs variants biologiquement viables ou cliniquement pertinents. Le groupe a

également noté qu'un usage trop réactif ou insuffisamment ciblé des anticorps monoclonaux pourrait contribuer à une pression de sélection et à l'émergence de mutants d'échappement, renforçant la nécessité de stratégies plus larges de neutralisation croisée et d'approches proactives de préparation. En outre, le groupe a souligné que l'identification rapide *in silico* de candidats anticorps ne suffirait pas, à elle seule, à garantir une disponibilité rapide en situation d'émergence, dans la mesure où les étapes ultérieures de validation expérimentale, de production, d'accès réglementaire et de déploiement devraient également être anticipées et accélérées.

#### ***D. Recommandations stratégiques pour la consolidation et l'intégration de la plateforme MAbSilico dans les cadres de préparation aux épidémies et aux pandémies :***

- **Soutenabilité institutionnelle** : La plateforme a été considérée comme scientifiquement prometteuse et stratégiquement pertinente pour la préparation aux épidémies et aux pandémies. Toutefois, le groupe a relevé l'absence d'un cadre contractuel et institutionnel solide à long terme associant MAbSilico, les acteurs académiques publics et les institutions de santé publique. Il a ainsi souligné la nécessité de mettre en place des structures juridiques, contractuelles et institutionnelles plus robustes afin de permettre à la France de bénéficier durablement de cette capacité à forte valeur stratégique tout en préservant sa souveraineté nationale dans ce domaine. Dans cette perspective, le groupe a estimé que des acteurs nationaux de santé publique, tels que l'ANRS-MIE et/ou la Direction générale de la santé (DGS), pourraient contribuer à l'ancrage stratégique de cette initiative sur le long terme.
- **Valeur stratégique pour la préparation nationale** : Le groupe a considéré que la plateforme pourrait représenter un atout national potentiellement précieux pour la préparation face aux maladies infectieuses émergentes, notamment grâce à sa capacité à soutenir une évaluation rapide *in silico* de la largeur de reconnaissance des anticorps et du risque d'échappement des variants.
- **Exploration d'approches proactives de préparation malgré les incertitudes** : Bien que la faisabilité et la pertinence opérationnelle d'un cadre de préparation pleinement proactif fondé sur des approches anticipatrices *in silico* à grande échelle demeurent incertaines et sujettes à débat, le groupe a estimé que ces approches ne devraient pas être écartées prématurément. Le groupe a recommandé de poursuivre les échanges avec MAbSilico afin de clarifier si ces approches proactives sont techniquement faisables, stratégiquement pertinentes et principalement limitées par les ressources et la priorisation, ou si elles demeurent encore largement théoriques à ce stade. Même une mise en œuvre partielle pourrait apporter une valeur ajoutée dans le contexte de la préparation aux maladies infectieuses émergentes et de la planification des réponses rapides.

- **Intégration dans des parcours de réponse rapide** : Le groupe a souligné que, si la plateforme devait être envisagée dans le cadre d'une réponse à une émergence, elle devrait être intégrée dans un parcours opérationnel plus large incluant l'accès précoce aux échantillons de patients, la production d'antigènes, les capacités de virologie et de biologie moléculaire, la validation expérimentale, la préparation de la production et des mécanismes réglementaires adaptés. En particulier, le groupe a noté que l'identification rapide d'anticorps ne serait utile que si les étapes ultérieures de développement et d'accès pouvaient également être raccourcies, par exemple au moyen de processus préétablis ou d'approches réglementaires de type *mock-up*, lorsque cela est approprié.

---

#### Members of the AvATher group:

Coordinators: **Lionel PIROTH** (CHU Dijon), **Laurence WEISS** (Université Paris Cité)

**Alban DHANANI** (ANSM), **Alexandre DUVIGNAUD** (CHU Bordeaux), **Astrid VABRET** (CHU Caen), **Bruno CANARD** (Université Aix-Marseille), **Claire ANDREJAK** (CHU Amiens), **Delphine PLANAS** (Pasteur Institute, Paris), **François GOERINGER** (CHU Nancy), **Franck TOURET** (IRD), **Guillaume MARTIN-BLONDEL** (CHU Toulouse), **Hervé WATIER** (Université de Tours), **Jérémy GUEDJ** (Inserm), **Mathieu MOLIMARD** (Université de Bordeaux), **Robert MANFREDI** (MSP/Sous-direction Santé des Populations), **Slim FOURATI** (APHP), **Thomas MAITRE** (APHP Paris).

ANRS Emerging infectious diseases: **Meena MURMU**