

## INOTREM

# Une solution contre le choc septique

**Aucun traitement n'existait contre le choc septique... jusqu'à aujourd'hui ! La start-up Inotrem travaille en effet au développement d'un médicament qui serait capable de l'enrayer. Preuve de l'intérêt thérapeutique, cette *spin-off* de l'Inserm a levé 39 millions d'euros l'été dernier.**



↑ Sébastien Gibot, un des fondateurs d'Inotrem

© François Guénet/Inserm

**L**e choc septique est le stade ultime du sepsis. C'est une réponse inflammatoire généralisée de l'organisme qui conduit à l'affaiblissement des organes, du métabolisme ou encore du système immunitaire... Des défaillances qui mettent en jeu le pronostic vital. Le choc septique est ainsi la première cause de mortalité dans les services de réanimation des hôpitaux. « *Il n'y a pas de solution thérapeutique aujourd'hui, seulement des traitements antibiotiques ou symptomatiques* », déplore Jean-Jacques Garaud, co-fondateur et directeur général d'Inotrem. Créée en 2013, cette *spin-off* de l'Inserm et de l'université de Lorraine travaille à la mise au point d'un médicament capable d'enrayer le choc septique. Pour poursuivre ses travaux, l'entreprise a levé 39 millions d'euros en septembre dernier. Un signal fort qui prouve l'intérêt de ce traitement, qui trouve ses origines dans les recherches menées par **Sébastien Gibot**, un des fondateurs d'Inotrem, chercheur et chef du service réanimation médicale à l'hôpital central de Nancy.

## Sur la piste de TREM-1

En 2000, pendant son internat à Nancy, le futur médecin fait une « pause » à Paris pour y découvrir la recherche au sein du laboratoire d'**Alexandre Mébazaa** ainsi que de celui de **Jean-Paul Mira**, respectivement à l'hôpital Lariboisière et à l'hôpital Cochin. De retour

en Lorraine, il décroche sa thèse d'anesthésie-réanimation en 2001 et poursuit en parallèle des recherches dans l'équipe d'accueil du laboratoire d'immunologie dirigée par **Patrick Lacolley** à la faculté de médecine de Nancy. Ses premiers travaux concernent déjà les patients en choc septique. Il étudie les récepteurs Toll qui détectent les signaux avertissant d'une infection en cours dans l'organisme. « *En 2002, je lis un papier sur la découverte de TREM-1* (pour Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1). *Dès lors, je me dis qu'il faut creuser* », se rappelle Sébastien Gibot. Cette protéine est exprimée majoritairement sur certaines cellules immunitaires : les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages. « *TREM-1 est un amplificateur de réponse inflammatoire*, précise le chercheur. *Quand il faut se débarrasser d'un problème infectieux ou réparer un organe endommagé, on commence toujours par faire de l'inflammation. C'est absolument nécessaire. TREM-1 ne déclenche pas la réponse inflammatoire mais c'est une espèce de pédale d'accélération.* » En temps normal, cette inflammation et son accélération sont bénéfiques, sauf quand cela devient excessif (choc septique) ou chronique (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde...).

Au cours de l'année 2002, le médecin découvre que TREM-1 existe sous forme soluble, et pas uniquement sous celle de récepteur membranaire. Il décide de la

mesurer chez ses patients en réanimation. Il démontre ainsi que c'est un marqueur d'infection sur le site infectieux (par exemple, en cas de pneumonie, le marqueur se retrouve dans le liquide alvéolaire). En étudiant les molécules qui activent ce récepteur et génèrent donc l'accélération de l'inflammation, il fait synthétiser en 2003 un composé de 17 acides aminés, un peptide, et l'injecte dans des modèles de souris en choc septique. Ce peptide agit comme un leurre sur le récepteur TREM-1 et fait régresser l'inflammation. Une innovation majeure car jusqu'alors les recherches visaient à annihiler l'inflammation. Grâce à ce peptide, les souris survivent davantage au choc septique. Avant la publication de ces résultats dans *The New England Journal of Medicine* en janvier 2004, le scientifique cherche à protéger ses découvertes. Devant le peu d'enthousiasme des rares services de valorisation de l'époque, il s'en remet à une start-up italienne de biotech, Biozell, qui s'occupe du dépôt des brevets, et verse « généreusement » 5 000 euros par an à l'université pour la licence d'exploitation.

**Sébastien Gibot, Patrick Lacolley** : unité 1116 Inserm/Université de Lorraine, Défaillance cardiovasculaire aiguë et chronique

**Alexandre Mébazaa** : unité 942 Inserm/Université Paris Diderot, Marqueurs cardiovasculaires en situation de stress

**Jean-Paul Mira** : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris Descartes, Institut Cochin, Réponses immunitaires pulmonaires et systémiques au cours des infections bactériennes aiguës et chroniques

En 2006, Sébastien Gibot intègre une équipe Inserm sous la direction de Patrick Lacolley. En 2008, il met au point un nouveau peptide également composé de 17 acides aminés. Avec son étudiant en thèse, Marc Derive, ils le raccourcissent à 12 : le composé, LR12, est ainsi moins cher à produire, mieux accepté par l'organisme et plus efficace. Ils brevètent cette fois-ci le peptide à visée thérapeutique septique avec Inserm Transfert<sup>1</sup> et l'université de Lorraine. En 2011, Sébastien Gibot et Marc Derive réfléchissent à créer une entreprise pour exploiter leurs travaux. Ils entrent dans l'Incubateur lorrain et financent le post-doctorat de l'étudiant avec 350 000 euros de l'Agence nationale de la recherche (ANR) et 100 000 euros du Fonds régional pour l'innovation en Lorraine. En 2012, toujours en incubation, les deux scientifiques décrochent le concours CreaDev<sup>2</sup> doté de 250 000 euros pour créer l'entreprise.

## À la recherche d'un peptide efficace

Inotrem est créée en 2013. Les deux fondateurs démarchent sans succès les investisseurs. Et ce, jusqu'à ce qu'ils croisent Jean-Jacques Garaud au cours d'un comité d'Inserm Transfert Initiative<sup>3</sup>. L'ex-directeur de la R&D précoce chez Roche, dont la spécialité est justement les maladies infectieuses et la réanimation médicale, se souvient : « *Les travaux de Sébastien Gibot et de Marc Derive m'ont immédiatement parlé. J'ai trouvé leur approche originale mais aussi précautionneuse. Ils avaient réalisé beaucoup de travaux précliniques.* » Jean-Jacques Garaud investit ses propres deniers dans le projet et devient

le directeur général d'Inotrem. En 2014, les investisseurs, à savoir Andera Partners (ex-Edmond de Rothschild Investment Partners), Sofinnova Partners, BioMed Invest et Inserm Transfert Initiative, signent un chèque de 18 millions d'euros pour développer le peptide LR12 et conduire ses premiers essais cliniques sur l'être humain.

En 2017 est ainsi lancé un essai dans des centres en France, en Espagne, en Belgique et aux Pays-Bas. « *Aucun effet secondaire n'a été constaté et nous avons obtenu de bons résultats sur la résolution du choc septique, la diminution du recours à certaines techniques de réanimation (ventilation et dialyse moins longues, par exemple) et la diminution de la mortalité. Mais l'échantillon n'est pas encore suffisant pour en tirer des conclusions statistiques* », relative le chef de service qui a poursuivi ses recherches académiques sur de nouvelles indications de LR12. En plus du choc septique, il a en effet obtenu des résultats positifs sur l'infarctus du myocarde chez le cochon, la souris et le rat.

Mais, pour le moment, Inotrem se concentre sur le traitement du choc septique. « *Avec notre médicament, nommé nangibotide, et en estimant que seuls 50 % des patients y soient éligibles, nous pensons pouvoir générer au minimum 1 milliard d'euros par an* », annonce Jean-Jacques Garaud. De quoi satisfaire les investisseurs qui ont apporté 39 millions d'euros en septembre. À noter qu'en 2018, Inotrem a lancé un programme de recherche sur un anticorps qui cible TREM-1, pour soigner des maladies chroniques inflammatoires, comme la maladie de Crohn. En effet, de par sa durée de vie

courte, le peptide nécessite d'être administré en perfusion continue. Pas l'anticorps. « *Nous sommes en phase de sélection des candidats. D'ici mi-2020, nous devrions commencer les tests sur les animaux* », annonce Jean-Jacques Garaud. De quoi faire un peu plus rêver les investisseurs, mais surtout espérer les malades.

**Pascal Nguyen**

<sup>1</sup>**Inserm Transfert.** Filiale privée de l'Inserm dont la mission principale est de coordonner la valorisation des innovations biomédicales issues des laboratoires de recherche de l'Institut

<sup>2</sup>**CreaDev.** Concours i-Lab de Bpifrance dédié à la création et au développement d'entreprise innovante

<sup>3</sup>**Inserm Transfert Initiative.** Société rattachée à l'Inserm et à Inserm Transfert, et dédiée au financement d'amorçage de jeunes entreprises innovantes dans le domaine biomédical

↳ S. Gibot et al. *N Engl J Med.*, 29 janvier 2004 ; doi : 10.1056/NEJMoa031544

## RETOUR SUR...

### MedImprint primé à I-nov

Prélever du tissu cérébral in vivo dans des zones sensibles sans occasionner de lésion, telle est la propriété du Pensil<sup>®</sup>, un stilet chirurgical mis au point par la société MedImprint. Cette spin-off de l'Inserm a été créée en septembre 2015, date à laquelle nous avons rencontré ses fondateurs\*, à savoir François Berger, neuro-oncologue aujourd'hui à la tête du Brain Tech Lab près de Grenoble, Affif Zaccaria, docteur en biologie et ancien chercheur à l'Institut des neurosciences de Grenoble, et Ali Bouamrani, ancien chercheur à Clinatex et récemment nommé directeur scientifique de l'entreprise. En juillet 2019, la société a reçu le prix du concours I-nov<sup>1</sup> organisé par Bpifrance<sup>2</sup>. Les 960 000 euros du prix doivent permettre la commercialisation du Pensil<sup>®</sup>. MedImprint a également accueilli un nouvel actionnaire, l'université Grenoble Alpes via sa filiale de valorisation Floralis.

\* Voir S&S n° 27, Entreprendre « Relevé d'empreintes cérébrales », p. 38-39

<sup>1</sup>**Concours I-nov.** Dispositif financé par le Programme d'investissements d'avenir qui soutient des projets innovants

<sup>2</sup>**Bpifrance.** Banque publique d'investissement pour la création et le développement des entreprises, notamment innovantes

**François Berger :** unité 1205 Inserm/CEA/CHU Grenoble – Université Grenoble Alpes



↑ L'équipe de direction d'Inotrem : de gauche à droite, Marc Derive, Jean-Jacques Garaud, Margarita Salcedo Magguilli et Martin Koch