

MICI

Un anticorps à la rescousse de l'intestin

À l'heure actuelle, les stratégies thérapeutiques contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou MICI, s'emploient seulement à atténuer les mécanismes associés à l'inflammation. La *spin-off* Thabor Therapeutics travaille à un traitement par anticorps qui s'attaquerait, lui, à la cause de l'inflammation en évitant au patient de subir tous les effets secondaires des traitements existants.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elles affectent plus de sept millions de personnes dans le monde, dont plus de 210 000 en France. Elles se caractérisent par une inflammation plus ou moins étendue du tube digestif. L'origine de ces



↑ Eric Chevet et Eric Ogier-Denis, deux des fondateurs de Thabor Therapeutics

pathologies est encore inconnue et les hypothèses sont centrées sur le système immunitaire, l'environnement et le microbiote. Parmi les traitements disponibles, les immunosuppresseurs et les biothérapies (anti-TNF, anti-interleukines, anti-intégrines) qui réduisent l'emballement du système immunitaire, et en dernier recours la chirurgie pour une résection des parties du tube digestif lésées. Ces traitements ont cependant de sérieuses limites : effets secondaires notoires, perte d'efficacité et émergence de résistances sur le long terme, vulnérabilité aux infections, réduction de la qualité de vie, accroissement du risque de développement de tumeurs de type lym-

↓ L'identification de protéines et la compréhension de leurs interactions est au cœur de l'activité de l'entreprise.

phomes... Ce sont ces effets que compte bien éviter Thabor Therapeutics, une *spin-off* de l'Inserm créée en 2021, avec une biothérapie innovante à base d'anticorps monoclonaux qui ciblent les mécanismes de l'inflammation plus en amont que ceux actuellement visés. Une innovation qui résulte du travail de ses fondateurs : Eric Chevet et Eric Ogier-Denis, chercheurs Inserm, et Xavier Treton, professeur de gastro-entérologie à l'AP-HP.

AGR2 : no stress pour le réticulum endoplasmique

Les chemins de ces trois scientifiques se sont croisés en 2010 lors de la thèse de science que Xavier Treton réalisait au sein de l'équipe d'Eric Ogier-Denis, qui raconte : « Le sujet portait sur le stress du réticulum endoplasmique chez des patients atteints de rectocolite hémorragique. Or, l'un des rares spécialistes français du domaine était à l'époque Eric Chevet, que j'ai donc contacté. » Eric Chevet est, en effet, un expert du réticulum endoplasmique qu'il étudie depuis son post-doctorat, démarré en 1997 à l'université McGill de Montréal. En 2001, il

⚡ **Anticorps monoclonal.** Protéine fabriquée en laboratoire et capable de reconnaître spécifiquement une autre molécule

⚡ **Réticulum endoplasmique.** Compartiment de la cellule où s'opère la fabrication des protéines

Eric Chevet : unité 1242 Inserm/Université de Rennes, Stress, oncogénèse et signalisation

Eric Ogier-Denis, Xavier Treton : unité 1149 Inserm/Université Paris-Cité, Centre de recherche sur l'inflammation



y officie en tant que professeur adjoint et en 2006, il intègre les laboratoires de l'Inserm à Bordeaux puis, en 2015, à Rennes au Centre de lutte contre le cancer Eugène-Marquis. « Mon domaine de recherche depuis mon post-doc concerne les fonctions du réticulum endoplasmique, en particulier la réponse au stress dû aux maladies : principalement le cancer et certaines pathologies pro-carcinogènes comme les maladies inflammatoires chroniques », précise le chercheur. Éric Ogier-Denis est, quant à lui, recruté à l'Inserm en 1990. Depuis 2002, il mène des recherches sur les MICI, notamment au sein de l'équipe Inflammation intestinale de l'institut Inflammex dont il prend la direction en 2007.

Au début des années 2010, les deux chercheurs s'intéressent aux mécanismes fondamentaux qui régissent la biologie du réticulum endoplasmique. « Nous travaillons sur la sécrétion d'une protéine en particulier, appelée AGR2, explique Éric Chevet. C'est une protéine qui réside normalement dans le réticulum endoplasmique et qui est sécrétée de manière anormale en condition de stress. Nous avons identifié une vingtaine de protéines qui en contrôlent la sécrétion et dont l'expression est dérégulée chez les patients atteints de la maladie de Crohn. » Cette découverte leur permet alors d'associer la sécrétion d'AGR2 à cette maladie. En parallèle, ils démontrent qu'en condition de stress cellulaire, la protéine AGR2 est sécrétée dans le milieu extracellulaire où elle joue un rôle pro-inflammatoire, une des caractéristiques de la maladie de Crohn.

« Nous sommes alors dit que si nous bloquions AGR2 lorsqu'elle est sécrétée dans un environnement extracellulaire, nous serions sans doute capables d'atténuer ses fonctions délétères, explique le spécialiste. Pendant sept années, nous nous sommes évertués à démontrer cela dans des modèles cellulaires. » Et en 2019, ils publient leurs résultats.

Sur la voie d'un traitement

« Les données expérimentales que nous avions étaient vraiment intéressantes pour la maladie de Crohn ainsi que d'autres maladies inflammatoires des muqueuses. Elles laissaient entrevoir un nouveau paradigme thérapeutique dans la prise en charge clinique de ces maladies : une biothérapie, utilisant un anticorps monoclonal, qui ne toucherait pas les capacités immunitaires des patients contrairement aux traitements habituels », ajoute Éric Ogier-Denis. L'anticorps dirigé contre AGR2 bloque en outre ses fonctions vis-à-vis de ses cellules cibles, qu'elles soient épithéliales, fibroblastiques ou immunitaires. Forts de cette nouvelle piste thérapeutique, les scientifiques, qui n'en sont pas à leur première création de biotech, déposent un brevet par l'entremise d'Inserm Transfert. La genèse de Thabor Therapeutics pour l'exploiter est initiée avec la recherche d'investisseurs. En 2021, la société de capital-risque AdBio Partners, anciennement Advent France Technology, met 1,5 million d'euros sur la table pour amorcer le projet. La société est créée en juin 2021.

« Au cours de l'année 2022, nous avons pu valider notre piste dans un système vivant. Outre une efficacité thérapeutique vigoureuse, nous n'avons relevé aucun effet secondaire, aucune toxicité chez la souris. C'est rassurant et extrêmement encourageant. Cela nous permet enfin d'envisager d'éventuels traitements pour les patients qui souffrent de la maladie de Crohn », s'enthousiasme Éric Chevet. Les études précliniques étant bouclées, il faut désormais des fonds supplémentaires pour poursuivre sur la voie d'un traitement. Depuis juillet, l'entreprise bénéficie d'une enveloppe de 2 millions d'euros via le plan Deeptech de Bpifrance. Mais c'est encore insuffisant pour progresser. « Nous sommes en recherche d'une nouvelle tranche de financement de 6 millions d'euros, confie Jérémie Mariau, président de Thabor Therapeutics. Pour atteindre l'essai clinique, qui pourrait démarrer fin 2025, cela nécessite 8 millions supplémentaires et 17 de plus pour les mener. » Dans les plans, Xavier Treton sera investigateur principal de l'essai clinique. Si ce dernier s'avérait concluant, la commercialisation de ce nouveau traitement pourrait ainsi être lancée à l'horizon des années 2030.

Pascal Nguyen

RETOUR SUR...

Healshape prépare ses essais cliniques

À l'automne 2021, nous nous étions rendus dans les locaux en cours d'aménagement près de Lyon de la start-up Healshape*. L'entreprise menait alors ses essais précliniques sur sa technique de reconstruction mammaire innovante à base d'une matrice 3D bio-imprimée. La jeune pousse a depuis remporté le prix « 10 000 start-ups pour changer le monde » dans la catégorie Santé du concours organisé par *La Tribune*. Et en juin dernier, elle a réalisé une levée de fonds de six millions d'euros pour lancer ses essais cliniques avec des patientes ayant subi une mastectomie. Un calendrier que nous avait détaillé Sophie Brac de La Perrière, dirigeante de la société, lors de notre rencontre.

* voir *Magazine de l'Inserm* n° 51, *Entreprendre* « Imprimer pour régénérer », p. 40-41

⬇ L'inhibition d'AGR2, identifiée par les équipes de Thabor Therapeutics, pourrait transformer en profondeur le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin.

