

ANTIBIORÉSISTANCE

De nouvelles molécules à l'assaut des bactéries multirésistantes

Fléau sous-estimé, la résistance aux antibiotiques risque de générer des millions de décès par an dans un avenir proche. De nouvelles molécules efficaces sont donc indispensables.

Et DimiCare, future *spin-off* de l'Inserm, pourrait bien apporter une solution inédite.

L'antibiorésistance est la capacité de certaines bactéries à ne plus succomber aux antibiotiques. Il est alors très difficile, voire impossible, de soigner les patients infectés par ces pathogènes, ce qui peut leur être fatal. Selon une étude internationale, près de 1,3 million de personnes sont décédées dans le monde des suites de ces infections en 2019. L'Organisation mondiale de la santé estime que ce chiffre pourrait grimper à 10 millions par an d'ici 2050 ! Elle intitule ce phénomène la « pandémie silencieuse ». Pour combattre ces bactéries, notamment l'une des plus fréquemment impliquées dans les pathologies humaines et vétérinaires, à savoir le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), il est nécessaire de développer de nouvelles molécules antimicrobiennes. Un objectif que se sont fixés **Laurent Boyer**, biologiste et responsable de l'équipe Virulence microbienne et signalisation inflammatoire au Centre méditerranéen de médecine moléculaire à Nice, et **Juan Garcia-Sanchez**, également biologiste, qui y a réalisé son doctorat. Ils envisagent de créer une *spin-off* de l'Inserm, nommée DimiCare Biotech,

Pauline Meola et Juan Garcia-Sanchez observent l'activité antibactérienne sous hotte à flux laminaire.

dans les prochains mois pour mettre au point une nouvelle classe d'antibiotiques. Une innovation née de leur rencontre avec **Cyril Ronco**, chimiste et maître de conférences à l'université Côte d'Azur.

De l'anticancéreux à l'antibiotique

Laurent Boyer, qui a intégré l'Inserm en 2012 pour être nommé directeur de recherche en 2017, explique : « Nous réalisons du criblage, c'est-à-dire que nous testons les propriétés antimicrobiennes de molécules, en collaboration avec d'autres laboratoires installés à Nice et dans ses environs. En 2018, Cyril est venu frapper à notre porte pour cribler des molécules qu'il suspectait d'avoir un intérêt anti-infectieux. » Cette découverte, Cyril Ronco la doit à son parcours scientifique. Après avoir décroché son diplôme d'ingénieur, il réalise une thèse à Rouen en chimie médicinale puis un post-doctorat sur la synthèse totale de produits naturels complexes en Allemagne. Après un passage à l'université de Lille où il travaille sur des projets de chimie médicinale, il rejoint en 2014 l'Institut de chimie de Nice. Il y mène des recherches sur des molécules bioactives capables de contourner les mécanismes de résistance aux médicaments, principalement dans le domaine de l'oncolo-

gie. « Lors de la conception de molécules anticancéreuses, nous avons produit des composés avec une sous-structure particulière qui ressemblait beaucoup à une classe de molécules connues pour leurs activités antibactériennes. Je me suis dit que c'était nouveau, que ça ressemblait à des antibiotiques et qu'il serait bien de faire tester ces molécules sur des souches microbiennes. »

Des tests concluants

En 2019, l'équipe de Laurent Boyer s'attèle aux tests non pas d'une seule molécule mais d'une bibliothèque entière qu'amène Cyril Ronco, soit plusieurs centaines de composés. « Au début, nous avons utilisé des souches représentatives des grandes familles de bactéries pour tester toutes les molécules, explique le directeur. L'une d'entre elles s'est montrée redoutablement efficace sur les staphylocoques dorés. » Pendant les trois années qui suivent, les chimistes œuvrent à l'optimisation de la molécule et de ses dérivés. Un brevet est déposé en 2022 sur cette nouvelle famille de molécules antibactériennes par l'Inserm, le CNRS et l'université Côte d'Azur. Mais

Laurent Boyer, Juan Garcia-Sanchez :
unité 1065 Inserm/Université Côte d'Azur

Cyril Ronco : UMR 7272 CNRS/Université Côte d'Azur, Institut de chimie de Nice

Antimicrobial Resistance Collaborators. *Lancet*, 19 janvier 2022 ; doi : 10.1016/S0140-6736(21)02724-0

cette molécule réserve d'autres surprises aux chercheurs. « En septembre 2022, nous avons réalisé des tests avec la collaboration de Raymond Ruimy, chef de service de bactériologie du centre hospitalo-universitaire de Nice, sur des souches bactériennes multirésistantes, au minimum à trois antibiotiques. La molécule a montré une grande efficacité. Comment ? Nous ne le savons pas encore. Elle utilise des mécanismes de destruction des bactéries inconnus à ce jour », indique Juan Garcia-Sanchez, qui a mené les tests et va tenir un rôle central dans l'aventure entrepreneuriale qui se dessine.

Un porteur de projet tout désigné

Ces résultats poussent les scientifiques à envisager la création d'une entreprise pour développer cette nouvelle classe de molécules. « La SATT Sud-Est qui nous épaula depuis le début proposait soit de trouver un partenaire industriel, soit de nous aider à créer une entreprise. La situation de Juan Garcia-Sanchez a fait pencher la balance vers cette seconde option », raconte Laurent Boyer. En effet, le jeune chercheur termine sa thèse au sein du laboratoire et il envisage de rejoindre le secteur privé. N'ayant pas peur de créer une entreprise, c'est avec enthousiasme qu'il accepte d'être le porteur du projet DimiCare. Après l'octroi d'un poste d'attaché temporaire d'enseignement et de recherche, qui permet d'assurer la conti-



👉 L'équipe de recherche de DimiCare (de gauche à droite) : Patrick Munro, Grégory Michel, Cyril Ronco, Juan Garcia-Sanchez, Laurent Boyer et Pauline Meola

© Inserm/François Guénet

nuation du projet, Laurent Boyer obtient, grâce au service de valorisation de l'université Côte d'Azur, une formation à la création d'entreprise pour Juan Garcia-Sanchez et un financement du LabEx d'un montant de 150 000 euros. Ce dernier permet l'embauche d'une ingénieure à temps plein. Le jeune scientifique décroche en juillet dernier le prix i-PhD du concours national d'innovation de Bpifrance doté de 30 000 euros et d'un accompagnement d'un an pour lancer la start-up, le temps d'être prêt pour le jour J. Actuellement,

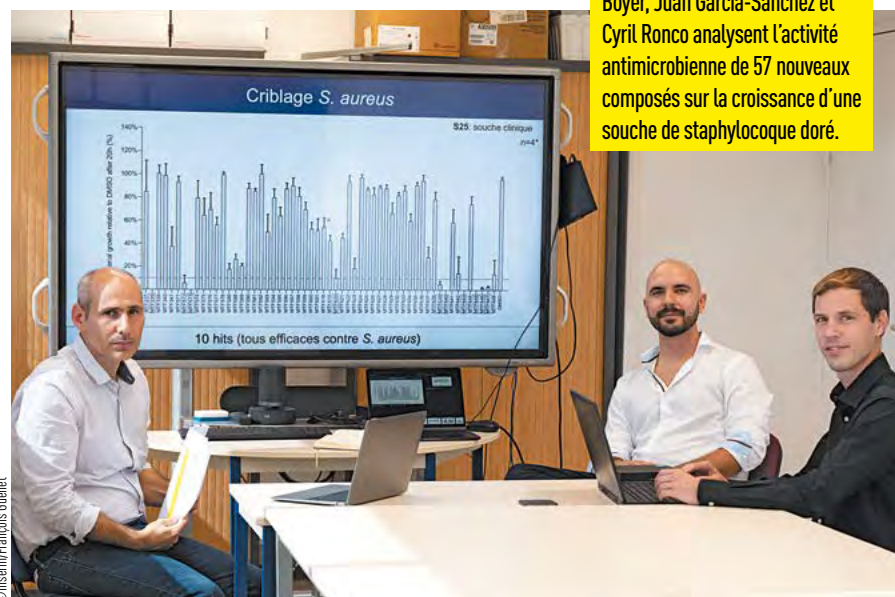
l'équipe mène les travaux nécessaires pour réaliser la preuve de concept. L'objectif est de déposer les statuts de l'entreprise afin de lancer les essais précliniques fin 2024.

Pascal Nguyen

🔗 **SATT.** Les sociétés d'accélération du transfert de technologies ont pour objectifs la valorisation de la recherche académique et l'amélioration du processus de transfert de technologies vers les marchés socioéconomiques.

🔗 **LabEx.** Un laboratoire d'excellence est lauréat d'un des appels à projets lancés dans le cadre du programme Investissements d'avenir qui finance des projets de recherche innovants

🔗 **Bpifrance.** Banque publique d'investissement pour la création et le développement des entreprises, notamment innovantes



👇 De gauche à droite, Laurent Boyer, Juan Garcia-Sanchez et Cyril Ronco analysent l'activité antimicrobienne de 57 nouveaux composés sur la croissance d'une souche de staphylocoque doré.

© Inserm/François Guénet

RETOUR SUR...

DiogenX en phase d'accélération

En juin dernier, la *spin-off* DiogenX a été sélectionnée pour faire partie des 51 entreprises du programme European Innovation Council Accelerator, pourvu d'un montant total de 260 millions d'euros de financement. Un mois auparavant, l'entreprise venait de lever 27,5 millions d'euros, auprès de différents investisseurs, afin de lancer les essais cliniques de son traitement de régénération des cellules bêta du pancréas pour traiter le diabète de type 1. Une belle avancée pour cette équipe que nous avons rencontrée fin 2020 à Nice*.

* voir Magazine de l'Inserm n° 48, Entreprendre, « Régénérer le pancréas pour traiter le diabète de type 1 », p. 40-41