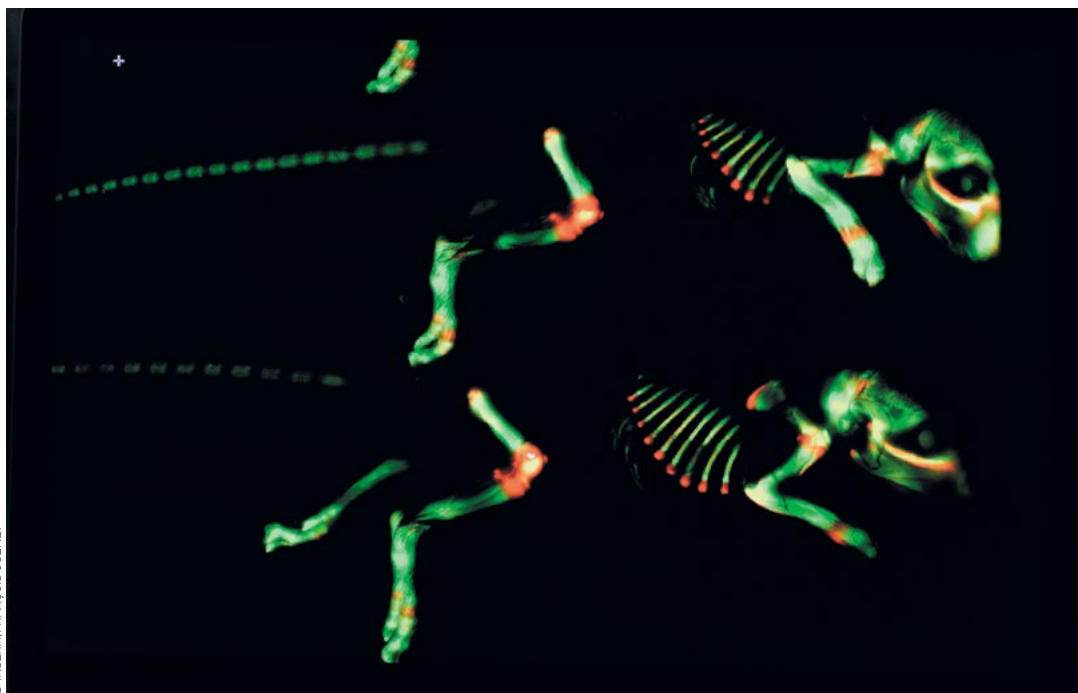


ANISME

Un traitement prometteur contre l'achondroplasie

La seule option disponible aujourd'hui pour soulager les patients atteints d'achondroplasie, forme la plus commune du nanisme, est une chirurgie sévère. TherAchon, récente *spin off* de l'Inserm, pourrait y remédier dans les prochaines années grâce à un nouveau traitement à base de protéines.



© INSERM/FRANÇOIS GUÉNÉT

En 1999, Elvire Gouze boucle sa thèse de pharmacologie moléculaire à l'Université Henri-Poincaré à Nancy. Quelques mois plus tard, elle s'envole avec son mari pour Boston aux États-Unis pour y mener son stage postdoctoral. Elle y entreprend des recherches sur la thérapie génique pour soigner l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire des articulations. Deux ans plus tard, elle obtient un poste de recherche à Harvard. En 2004, elle démissionne pour créer avec son mari, jusqu'alors chercheur sur le même thème à l'Institut de technologie du Massachusetts, un laboratoire en Floride afin d'y affiner leurs travaux. Mais, en 2008, ils prennent une toute autre direction, par un curieux évènement... « *Un soir, je zappais sur les chaînes de télévision américaine, raconte la chercheuse, quand*

“L'achondroplasie, forme la plus commune du nanisme, touche 200 000 personnes dans le monde,”

je suis tombée sur une émission consacrée au nanisme. » Elle ignore tout du sujet mais se passionne pour l'achondroplasie, forme la plus commune du nanisme qui touche 200 000 personnes dans le monde et environ 2 000 nouveau-nés par an en Europe et aux États-Unis. Cette maladie est due à la mutation du gène FGFR3 qui produit un récepteur d'inhibition de croissance dans le cartilage. Chez les patients, ce récepteur est activé en permanence

Radiographie d'un squelette d'une souris atteinte de nanisme

SAS

Société commerciale dans laquelle les associés disposent d'une grande liberté pour définir leur rôle et leurs apports, et dont le fonctionnement est notamment défini dans les statuts.

Elvire Gouze : unité 1091 Inserm/ Université Nice Sophia Antipolis, Institut de biologie Valrose

L'une des principales difficultés rencontrées par les chercheurs-créateurs d'entreprise est de trouver des financements pour leur projet. Les contre-exemples sont rares. L'aventure de TherAchon, *spin off* de l'Inserm créée en mai 2014 en est un. Au point qu'à l'Institut de biologie Valrose à Nice, Elvire Gouze (☛), biologiste moléculaire et fondatrice scientifique de la SAS (☛), est encore sous le coup de la surprise : « *Mes travaux ont été publiés dans Science Translational Medicine le 18 septembre 2013 à 20 h. Une heure plus tard, je recevais le mail d'un premier investisseur alors même que l'idée de créer une entreprise ne m'avait pas effleurée !* » Entreprises pharmaceutiques, fonds d'investissement ou encore biotechs se bousculent alors au portillon. Pour comprendre cette frénésie autour de la chercheuse, il faut revenir à ses travaux et à leur genèse.

par un ligand (🔗) qui, chez les personnes non atteintes, s'élimine naturellement. Cette persistance empêche ainsi la croissance de certains os du crâne, du thorax, des membres inférieurs et supérieurs. Si ce phénomène n'impacte pas les organes qui se développent normalement, il génère de graves complications : de l'hydrocéphalie, car le cerveau et son liquide sont trop comprimés dans un crâne exigu, des problèmes respiratoires en raison d'une cage thoracique qui limite le fonctionnement des poumons, des paralysies à cause de vertèbres trop étroites pour la moelle épinière...

D'une stratégie à l'autre

Pour contrer cette maladie, Elvire Gouze envisage d'explorer une stratégie similaire à ce qu'elle étudiait pour la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose. C'est-à-dire une thérapie génique qui, par l'intermédiaire d'un vecteur viral (🔗), introduirait dans les cellules de l'organisme un gène d'intérêt. Celui-ci permettant de produire une protéine qui jouera le rôle d'un « récepteur leurre » et empêcherait ainsi le ligand de se fixer sur celui codé par FGFR3 pour l'activer. En 2009, elle obtient une bourse européenne Marie-Curie pour conduire ces travaux. Après 9 ans passés aux États-Unis, elle rentre en France pour occuper un poste de chargée de recherche à l'Inserm à Toulouse. Un retour difficile confie-t-elle : « Je parlais de rien. J'étais seule pour créer le labo. Il a fallu un peu de temps avant d'avoir des étudiants. Et ma famille était installée à Nice, où mon mari avait décroché un poste dans un laboratoire de biotechnologie... » Au cours des deux ans qui suivent, elle abandonne l'idée de la thérapie génique. Elle estime que ce n'est pas une bonne solution en raison des risques encourus par les enfants, cette thérapie n'étant pas réversible en cas de mauvaise réponse du patient. La chercheuse s'oriente alors vers une autre voie de production et d'administration des « récepteurs leurres » : fabriquer la protéine en laboratoire puis l'injecter directement dans l'organisme. Depuis la découverte, par une équipe Inserm de l'Institut Necker-Enfants Malades à Paris, de la mutation responsable de l'achondroplasie en 1994, personne, à part elle, n'avait eu l'idée de fabriquer des protéines qui, de la même manière, tromperaient et attireraient le ligand de FGFR3.

Eurêka !

Été 2012, les premiers résultats sur des modèles murins tombent. Stéphanie Garcia, alors étudiante et aujourd'hui chef de projet au sein de TherAchon, s'écrit : « Ça marche ! » Elvire Gouze doute, suspecte une erreur sur la sélection des souris, vérifie et s'enthousiasme : « On ne distinguait plus les souris atteintes d'achondroplasie des autres ! » L'équipe poursuit les essais. Après six injections sous-cutanées pendant trois semaines après leur naissance, les souriceaux présentent une croissance normale sans aucun effet secondaire sur les organes, la reproduction, le sang... En avril 2013, la biologiste dépose un brevet sur la molécule avec Inserm Transfert. Et les incroyables résultats publiés en septembre 2013 déclenchent le défilé des investisseurs.

Un mois plus tard, face à ces nombreuses sollicitations, Elvire Gouze demande conseil auprès de la filiale privée



© INSERM/FRANÇOIS GUÉNÉT

Elvire Gouze et son équipe

de l'Inserm dont la mission est la valorisation des innovations issues des laboratoires de l'Institut, qui la redirige vers Inserm Transfert Initiative, filiale dédiée au financement d'amorçage de jeunes entreprises innovantes dans le domaine biomédical. Plutôt que de passer sous pavillon d'une des pharmas ou biotechs qui la démarchent, elle opte ainsi pour la création d'entreprise. « Ça allait à l'encontre de ma zone de confort mais ce qui est intéressant, c'est le challenge. Et puis, j'ai conservé mon poste. Aucun risque donc, seulement du travail supplémentaire », assure la chercheuse. TherAchon SAS est créé en mai 2014 avec Inserm Transfert Initiative et Versant Ventures, société de capital-risque spécialisée dans les biotechnologies qui place Gianni Gromo aux rênes de l'entreprise. Des salariés sont embauchés – la SAS en compte 5 aujourd'hui – et travaillent sur l'industrialisation et l'optimisation de la molécule.

Vers un traitement ?

En janvier 2015, l'équipe commence à chercher de nouveaux financements pour aller plus avant vers le traitement. En septembre, OrbiMed et New Enterprise Associates, deux fonds d'investissement, rejoignent les actionnaires initiaux en mettant sur la table 35 millions de dollars. « Cette somme nous permettra d'aller jusqu'aux essais de phase 2 », estime Elvire Gouze qui conserve un rôle de consultante scientifique au sein de l'entreprise. Sous l'impulsion des nouveaux investisseurs, Luca Santarelli est nommé à la tête de l'entreprise. La biologiste le décrit comme « un gros calibre de l'industrie pharmaceutique qui a travaillé chez Roche et est taillé pour l'ampleur prise par l'entreprise ». Depuis la création, de nouveaux brevets ont été déposés. La protéine « leurre » est en cours de développement pour y être produite de manière calibrée et la toxicologie (🔗) sera réalisée par des laboratoires spécialisés certifiés. L'entreprise est entrée dans un vrai développement pharmacologique... avec le culte du secret calendaire qui l'accompagne. À quand les essais sur l'être humain ? Aucune réponse. « Je ne veux pas décevoir les immenses attentes des patients » justifie Elvire Gouze. En tout cas, elle aspire à ce que ça aille vite : « Si cette aventure débouche sur un traitement, je saurai que je n'aurai pas choisi ce métier pour rien. » ■

Pascal Nguyen

🔗 Ligand

Molécule capable de reconnaître un récepteur et de l'activer en s'y fixant

🔗 Vecteur viral

Virus modifié qui sert à apporter un gène thérapeutique aux cellules.

🔗 Toxicologie

Études, menées sur l'animal, pour évaluer l'éventuelle toxicité d'un nouveau traitement lors de sa mise au point