

## ELYSSAMED

# L'espoir d'une immunothérapie contre le cancer du poumon

Ces dernières années, la quête d'immunothérapies anticancéreuses s'accélère, avec de belles promesses d'efficacité. ElyssaMed, une spin-off de l'Inserm et de Gustave-Roussy, travaille ainsi sur un vaccin thérapeutique qui permettrait au système immunitaire de mieux combattre les cellules tumorales dans de nombreux cas de cancer pulmonaire.

**T**roisième cancer le plus fréquent dans le monde, celui du poumon est la première cause de mortalité par cancer. Malgré un arsenal thérapeutique qui comporte la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, le taux de survie est seulement de 14 % à 5 ans. Mais, depuis quelques années, l'immunothérapie suscite un nouvel espoir. ElyssaMed, une spin-off parisienne de l'Inserm et de Gustave-Roussy, développe ainsi un vaccin thérapeutique prometteur contre ce cancer. Ce traitement est fondé sur une innovation en immunologie antitumorale, à savoir apprendre aux globules blancs à débusquer les cellules cancéreuses pour les détruire. Une découverte faite par **Fathia Mami-Chouaib** aux parcours académique et entrepreneurial exceptionnels.

### Le mystère des CTL

En 1981, diplômée de l'École normale supérieure de Tunis, Fathia Mami-Chouaib intègre l'Institut Pasteur de Paris. Fin 1984, elle y décroche un DEA et une thèse en



➔ Fathia Mami-Chouaib et Aurélie Durgeau, deux des fondatrices d'ElyssaMed

immunologie. En tant que post-doctorante dans le laboratoire d'immunogénétique de l'Institut national des maladies allergiques et infectieuses à Bethesda aux États-Unis, puis, à partir de 1988, comme chargée de recherche au sein du laboratoire d'hémo-immunologie à Gustave-Roussy à Villejuif, elle entreprend une recherche fondamentale sur les lymphocytes T, des cellules du système immunitaire, et leurs récepteurs (TCR).

En 1996, elle intègre l'unité Inserm 487 Cytokine et immunologie des tumeurs humaines, toujours à Gustave-Roussy. « C'est le plus grand centre anticancéreux d'Europe, explique-t-elle, ce qui m'a décidé à consacrer mes travaux de recherche à l'immunologie antitumorale. » La scientifique se focalise sur les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), un type de globules blancs, capables de détruire des cellules tumorales qui présentent des antigènes spécifiques. Avec son équipe, elle parvient à générer des lignées de cellules tumorales et des clones CTL d'un patient, prénommé Michel, qui a développé une

réponse immunitaire spontanée contre sa tumeur. Forte de ces outils, elle isole un nouvel antigène tumoral, reconnu par les CTL de Michel : la préprocalcitonine (ppCT). « Si son identification s'est révélée facile, raconte la chercheuse, celle de l'épitope tumoral s'est montrée beaucoup plus longue et difficile. » L'épitope est un peptide qui correspond à la partie de l'antigène qui est présentée à la surface des cellules tumorales et qui

permet aux CTL de les reconnaître et, le cas échéant, de déclencher une réaction immunitaire. Or, en conditions normales, les CTL ne reconnaissent généralement pas l'épitope de l'antigène ppCT. Mais chez Michel, si, car sa tumeur a tenté d'échapper au système immunitaire. En 2007, cette découverte fait l'objet d'un dépôt de brevet par l'Inserm, Gustave-Roussy, l'Université Paris-Sud et l'Université catholique de Louvain en Belgique. Une nouvelle voie dans l'immunothérapie anticancéreuse s'ouvre alors. Les scientifiques envisagent un vaccin thérapeutique à base de peptides qui auraient la capacité d'activer les CTL spécifiques de la ppCT

« Intégrer Gustave-Roussy m'a décidée à me consacrer à l'immunologie antitumorale »

chez les patients. Une fois activés, ils reconnaîtraient et détruiraient les cellules tumorales. Si ces recherches ont pris du temps, elles ont aussi donné des envies entrepreneuriales à Fathia Mami-Chouaib.

## Bientôt un vaccin ?

En 2010, elle entrevoit la possibilité de créer une start-up : « Isabelle Pelletier-Bressac, directrice de Gustave Roussy Transfert, qui m'avait toujours soutenue depuis le dépôt de brevet, m'a encouragée à franchir le pas. » Entre 2011 et 2012, la scientifique participe à divers concours d'aide à la maturation de projet d'entreprise et décroche des subventions pour poursuivre ses recherches. Elle intègre Genopole à Évry, un incubateur de start-up de biotechnologie. Épaulée par Aurélie Durgeau qui, après sa thèse, poursuit un post-doctorat à ses côtés, elle travaille sur le développement de cette immunothérapie anticancéreuse et son « test compagnon » qui permet de sélectionner les patients éligibles au traitement. Un test des plus utiles car les immunothérapies actuelles sont coûteuses – jusqu'à 200 000 € par an par patient – et ne produisent aucun effet bénéfique chez 75 à 80 % d'entre eux.

« Petit à petit, je me suis vraiment imprégnée de l'idée de créer une entreprise », se rappelle la chercheuse. En 2014, elle est lauréate au concours i-LAB en catégorie « en émergence ». Les 45 000 € du prix lui ont permis de suivre une formation d'aide à la création d'entreprise innovante à HEC Paris. En 2015, la scientifique prend la tête de l'unité Inserm 1186 Immunologie intégrative des tumeurs et génétique oncologique, toujours à Gustave-Roussy. Elle sélectionne le président de sa future entreprise : Cédric Poigneau, expert-comptable de formation, manager de start-up en biotechnologie depuis une dizaine d'années. Parallèlement, elle finit d'apporter les preuves de concept in vitro et in vivo de l'efficacité de l'immunothérapie active. Un brevet « produit » est déposé en Europe puis à l'international en juillet 2015 puis 2016 via Gustave Roussy Transfert. Avec un capital de 10 000 €, la société par actions simplifiée ElyssaMed voit le jour en décembre 2015. Ses fondateurs sont Fathia Mami-Chouaib, Cédric Poigneau, Aurélie Durgeau et Gustave-Roussy qui inaugure sa première entrée au capital d'une start-up. En mai 2016,



© Inserm / François Guénet

ElyssaMed rejoint l'incubateur Paris Biotech Santé, structure dont l'Inserm est un membre fondateur. En décembre, ElyssaMed est distinguée par le Grand Prix de l'Innovation de la ville de Paris. Différents financements publics et privés d'un montant de 132 000 € ont alors permis d'embaucher d'Aurélie Durgeau. « Nous ne souhaitons pas créer une grande équipe, annonce Cédric Poigneau. Nous serons tout au plus 10 personnes entre 2017 et 2020. Ce que nous souhaitons, c'est avant tout acheminer rapidement notre vaccin jusqu'au patient. » Les fonds ont aussi servi à négocier la licence exclusive du brevet princeps délivré à l'international (Europe, Chine, États-Unis, Australie, Japon et Canada). Le vaccin thérapeutique pourrait ainsi être administré à plus de 120 000 personnes par an. « À raison de 60 000 \$/an par patient, le chiffre d'affaires envisagé est de plus de 5 milliards d'euros », avance le président. Mais avant cela, il faut qu'ElyssaMed lève 5 millions d'euros au cours du tour de table qui doit être bouclé d'ici l'été prochain afin de terminer les études toxicologiques engagées et de lancer un essai clinique de

➔ Fathia Mami-Chouaib et Cédric Poigneau. ElyssaMed a reçu le Grand Prix de l'Innovation de la ville de Paris.

phase 1 à Gustave-Roussy mi-2018. Et Fathia Mami-Chouaib et Cédric Poigneau d'annoncer : « Dans le meilleur des scénarii, l'immunothérapie anticancéreuse pourrait être disponible en 2023. » Et, elle pourrait même s'avérer efficace pour lutter contre d'autres types de cancer.

Pascal Nguyen

**Fathia Mami-Chouaib** : unité 1186 Inserm/Gustave-Roussy - Université Paris-Sud

❖ **Antigène**. Molécule capable de déclencher une réponse immunitaire

❖ **Peptide**. Enchaînement d'acides aminés. L'assemblage de plusieurs peptides forme une protéine.

❖ **Concours i-LAB**. Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprises de technologies innovantes. Il attribue notamment 5 Grands Prix pour des projets s'inscrivant dans l'un des 10 grands défis sociétaux définis par l'agenda stratégique France-Europe 2020.

❖ **Société par actions simplifiée (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.

❖ **Essai clinique de phase I**. Étude réalisée sur un nombre restreint de volontaires, avec pour objectif d'observer l'évolution du médicament dans l'organisme et d'évaluer sa toxicité