

Lucile André

Photos : Inserm/François Guénet

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

PEUT-ON DIMINUER NOTRE EXPOSITION ?

Dans sa chambre d'étudiante, Ksenija observe silencieusement les produits cosmétiques étalés devant elle. Elle l'ignore peut-être, mais ces derniers contiennent potentiellement des perturbateurs endocriniens comme des phtalates, des phénols ou des éthers de glycol. Derrière ces noms barbares se cachent des composés nocifs pour l'organisme. Ils sont utilisés comme plastifiants ou conservateurs dans certains produits de soins et de beauté, et sont soupçonnés d'influencer la croissance, le neurodéveloppement, ou encore la fertilité. Alors peut-on réduire son exposition à ces substances toxiques ? C'est ce que veulent savoir des chercheurs de l'Inserm à l'**Institut pour l'avancée des biosciences** à La Tronche près de Grenoble. Ils demandent à des jeunes femmes volontaires comme Ksenija d'arrêter d'utiliser leurs produits cosmétiques durant cinq jours. En parallèle, toutes leurs urines sont prélevées puis analysées pour connaître leur taux de perturbateurs endocriniens. Ces derniers ont une durée de vie très courte et sont éliminés rapidement après leur absorption dans le corps. Tout l'enjeu de l'étude d'intervention est de savoir si l'on peut diminuer son exposition à ces composés chimiques en modifiant ses habitudes de consommation. Et, in fine, donner des recommandations à celles et ceux qui souhaitent protéger leur santé.





Institut pour l'avancée des biosciences : unité Inserm 1209/Université Grenoble Alpes/ CNRS, équipe Épidémiologie environnementale appliquée au développement et à la santé respiratoire

Claire Philippat (à droite), chercheuse Inserm, et Sarah Lyon-Caen (à gauche), ingénieure de recherche Inserm,

co-pilotent l'étude Ireco (Intervention pour réduire l'exposition aux contaminants environnementaux). C'est la première étude d'intervention sur les perturbateurs endocriniens réalisée en France.



Malorie Graça (à gauche) recrute des volontaires pour participer à l'étude.

Ce sont les jeunes femmes qui sont visées. Le but est de modifier leur exposition avant une éventuelle grossesse, car les perturbateurs endocriniens sont soupçonnés d'interférer avec le développement du fœtus.



Durant la phase d'intervention, la volontaire se voit remettre des produits de substitution qui ne contiennent pas les produits chimiques recherchés dans l'étude, ainsi qu'un téléphone avec une application sur laquelle elle doit renseigner l'heure de chaque utilisation des produits ainsi que les autres sources d'exposition potentielle comme l'alimentation.

Une prise de sang est réalisée avant et après la phase d'intervention. Si les niveaux de perturbateurs endocriniens dosés dans les urines diminuent pendant celle-ci, ces prises de sang permettent d'évaluer si la santé est elle aussi affectée.



Ksenija vient de passer cinq jours sans utiliser ses produits cosmétiques habituels.

Les attachées de recherche clinique Joane Quentin (à gauche) et Valentine Socquet (au centre) lui rendent visite. Elles s'assurent que la volontaire a bien suivi le protocole et réussi à utiliser l'application mobile.



Ksenija a récolté toutes ses urines avant et pendant la période de cinq jours sans produits cosmétiques. Le nombre important d'échantillons d'urine permet de bien suivre les variations du niveau de perturbateurs endocriniens dans l'organisme au cours d'une même journée.



Les échantillons d'urine des volontaires sont stockés à -80°C au centre de ressources biologiques du CHU Grenoble Alpes. En tout, 6 000 échantillons de sang et d'urine seront conservés avant d'être analysés.

Les premières données issues de l'étude pilote sont analysées par Nicolas Jovanovic, doctorant en épidémiologie à l'Institut pour l'avancée des biosciences.



Abigaël (à gauche) vient d'achever sa participation à l'étude. La sociologue Maria Belen-Ojeda (à droite) évalue ses connaissances sur les perturbateurs endocriniens et sa volonté de limiter son exposition à ces produits chimiques. Ce volet sociologique réalisé avec une équipe multidisciplinaire est l'une des originalités de l'étude.



En tout, une centaine de volontaires sera recrutée pour l'étude Ireco. Les urines seront analysées courant 2024 et révéleront si oui ou non la diminution de l'utilisation de certains produits cosmétiques permet de réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens. ■

DIABÈTE DE TYPE 2

Un traitement qui s'attaque à la racine du mal

Lever l'insulinorésistance des cellules adipeuses est la voie qu'a choisie de développer AdipoPharma, spin-off de l'Inserm. Une voie qui s'avère une solution de rupture puisqu'elle compte s'attaquer aux causes véritables du diabète de type 2.



👤 Vincent Marion, fondateur d'AdipoPharma

© Inserm/François Guénet

Le diabète, qui touche près de 500 millions de personnes dans le monde, est une cause importante de cécité, d'insuffisance rénale, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputations des membres inférieurs. La maladie se caractérise par un excès de glucose dans le sang. Il en existe deux formes. Dans celle de type 1, l'hyperglycémie est due à un dysfonctionnement du pancréas, qui ne produit plus assez d'insuline, hormone qui favorise l'absorption du glucose du sang par les cellules. Dans le diabète de type 2, qui correspond à 92 % des cas, les cellules de l'organisme deviennent résistantes à l'insuline (insulinorésistance). Elles n'absorbent plus suffisamment de glucose, qui s'accumule dans le sang. Les principaux traitements actuels s'attachent à limiter la quantité de glucose libérée par le foie, organe régulateur de la glycémie, ou à évacuer ce sucre par les urines. « Ils ne traitent pas l'origine de la maladie et produisent des effets secondaires parfois très délétères : de l'aggravation de la maladie jusqu'au cancer de l'hypophyse », explique Vincent Marion, chercheur Inserm et fondateur d'AdipoPharma. Cette spin-off travaille à la restauration de la sensibilité à l'insuline des cellules adipeuses, très impliquées dans la gestion de la glycémie. Une voie pro-

metteuse si l'on regarde les nombreuses sommités expertes du diabète que compte l'entreprise. Une aventure entrepreneuriale dont les fondements sont les travaux académiques du scientifique.

L'absorption du glucose au cœur de la recherche

Vincent Marion est diplômé en biochimie en 2001. Après une thèse en physiologie en 2006, il réalise son post-doctorat auprès d'Hélène Dollfus, ophtalmologue et généticienne à la tête de ce qui deviendra le Laboratoire de génétique médicale à Strasbourg. Chercheur Inserm en 2012, il participe aux recherches sur les maladies rares génétiques qui ont l'obésité comme point cardinal. En outre, il poursuit ses recherches sur les origines de la résistance à l'insuline dans le cadre des maladies génétiques rares avec des modèles animaux. C'est l'un d'eux qui permet au chercheur de faire une découverte fondamentale en 2016.

« Un chercheur de l'université d'Adélaïde en Australie avait un modèle de souris du syndrome d'Alström, une maladie qui ne met en jeu qu'un seul gène et qui est caractérisée par une insulinorésistance et une forme extrême du diabète de type 2 chez l'enfant dès 5 ans. Grâce à cela, nous avons identifié que le tissu adipeux régule la glycémie à l'échelle du corps. Nous nous

sommes concentrés sur le gène en question, ALMS1, et sa protéine. Nous avons alors compris comment cette protéine agit au niveau de l'adipocyte, la cellule qui constitue majoritairement le tissu adipeux, pour déclencher l'absorption du glucose », s'enthousiasme le chercheur. En l'absence d'insuline, la protéine ALMS1 se lie à une autre protéine, PKC Alpha. En présence d'insuline, cette liaison disparaît chez les individus non diabétiques mais elle perdure chez les personnes insulinorésistantes. Le biochimiste conçoit alors un peptide capable de casser cette liaison dans le tissu adipeux et ainsi de restaurer l'absorption du glucose dans l'adipocyte. Un événement qui génère d'autres effets positifs comme l'explique Vincent Marion : « Si les adipocytes n'absorbent que 10 % du glucose contenu dans le sang, ils le métabolisent pour en faire des lipides bénéfiques à tout le reste du corps, notamment les organes les plus importants dans la gestion de la glycémie : foie, pancréas, muscles. Ainsi, la glycémie redevient normale. » Ce travail donne lieu au dépôt de plusieurs brevets aujourd'hui délivrés à l'échelle mondiale.

En 2017, grâce à ces travaux, au soutien de la SATT Conectus d'Alsace, qui investit plus de 500 000 euros, et au

Vincent Marion, Hélène Dollfus : unité 1112
Inserm/Université de Strasbourg

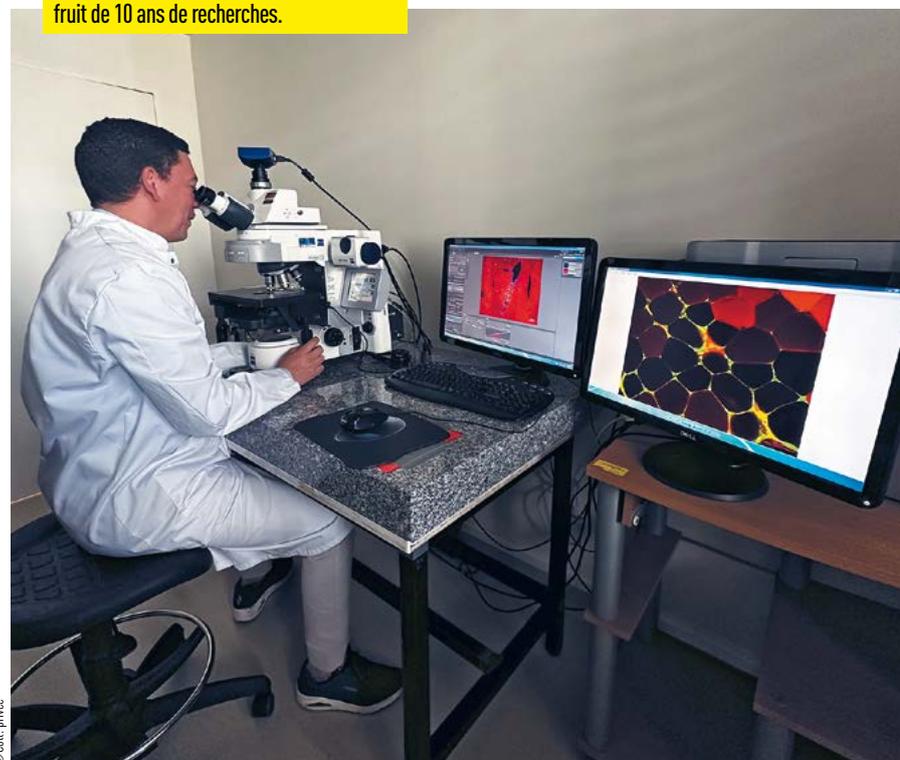
grand prix du Jury du concours d'innovation I-Lab² de Bpifrance³, avec une dotation de 220 000 euros, la société ALMS Therapeutics est créée par Vincent Marion et le chercheur australien avec le financement de plusieurs millions d'euros fournis par des investisseurs étrangers et régionaux. Selon la loi de l'époque, le chercheur Inserm ne peut prétendre qu'à un poste de consultant scientifique que l'équipe dirigeante choisit d'écouter... ou pas. « 2018 est une année cauchemardesque car rien ne fonctionne. L'entreprise ne parvient pas à développer le produit. Personne ne tient compte de mes conseils. ALMS Therapeutics va droit dans le mur », déplore Vincent Marion qui, en parallèle, continue à travailler dans son laboratoire académique, convaincu que sa science fonctionne. Fin 2018, il fait connaître ses travaux auprès des experts mondiaux du diabète, comme Alexander Fleming, ancien directeur de la division Diabète de la Food and Drug Administration, ou Alan Cherrington, ancien président de la plus grande association américaine du diabète. Tous valident

ses découvertes mais les investisseurs se retirent. En 2019, le chercheur récupère les droits sur son produit. Et grâce à la loi PACTE promulguée en avril 2020 et avec l'accord de l'Inserm, il devient le président d'ALMS Therapeutics en mai. De 2020 à 2022, le dirigeant travaille à restaurer la confiance des investisseurs. Il décroche le label Deeptech⁴ de Bpifrance avec un million d'euros de dotation. En parallèle, il poursuit ses travaux et continue à publier dans les revues les plus en vue en matière de diabète.

La recherche, pilier de l'innovation

« Le maintien d'une recherche académique est la seule façon d'éviter l'attrition de l'innovation », avertit Vincent Marion. En 2022, il copublie avec l'Australien Paul Zimmet, un des plus grands épidémiologistes du diabète, et Alexander Fleming, James Nolan, qui a dirigé l'un des plus importants laboratoires de recherche sur le diabète aux États-Unis, rejoint l'équipe dirigeante. John Friedman, financier américain de la biotech, entre dans le comité financier et Isabelle Pelletier-Bressac, consultante en levée de fonds dans le domaine de la biotech à Paris, les accompagne pour leur nouveau tour de table.

⬇ La start-up de Vincent Marion va lancer des essais cliniques pour son antidiabétique, fruit de 10 ans de recherches.



Les investisseurs reviennent. L'entreprise est rebaptisée AdipoPharma pour coller à son activité, exploitant les adipocytes comme cibles thérapeutiques. Cette même année, les verrous technologiques de fabrication du peptide, intitulé PATAS, sont levés. En 2023, une nouvelle levée de fonds est réalisée avec de nouveaux investisseurs européens et américains. Cet alignement des planètes fait que la biotech envisage désormais de lancer ses premiers essais cliniques début 2024. Et Vincent Marion d'annoncer : « Nous avons une superbe équipe avec les bonnes personnes aux bons postes. On peut espérer commercialiser le produit dans quelques années. » **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.

Concours I-Lab. Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants

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

Plan Deeptech. Plan de soutien aux entreprises qui ont des activités d'innovation de rupture géré par Bpifrance

RETOUR SUR...

Inotrem, lauréat des French Tech 120

En février dernier, Inotrem a intégré la promotion 2023 du French Tech 120, qui met en valeur les start-up ayant réalisé une levée de fonds d'au moins 40 millions d'euros entre 2020 et 2022. Cette sélection souligne l'intérêt des développements de la *spin-off* de l'Inserm lancée en 2013 et dont nous avons rencontré les fondateurs fin 2019*. Nangibotide, leur peptide synthétique qui permet de restaurer une réponse inflammatoire équilibrée, fait actuellement l'objet d'études cliniques dans le traitement du choc septique, prescription à l'origine de la création de l'entreprise, mais également dans celui de la Covid-19 et des suites de l'infarctus aigu du myocarde.

* voir Magazine de l'Inserm n° 45, Entreprendre, « Une solution contre le choc septique », p. 40-41