

VIROLOGIE

Des stratégies innovantes contre l'hépatite B et la grippe

En février dernier, ENYO Pharma a levé 22 millions d'euro. « *C'est sans doute une des plus grosses levées de ce type cette année en Europe* », indique Jacky Vonderscher, docteur en biochimie et président de l'entreprise installée dans le centre d'infectiologie du Lyonbiopôle. Créée en 2014, cette spin-off de l'Inserm développe des traitements contre l'hépatite B et la grippe, avec des stratégies thérapeutiques innovantes. Et, pour en découvrir toute la portée, aussi bien scientifique qu'industrielle, il faut se pencher sur la genèse d'ENYO Pharma.



© INSERM/FRANÇOIS GUÉNÉT

Peptide

Enchaînement d'acides aminés

- **Patrice André, Vincent Lotteau** : unité 1111 Inserm/Université Claude-Bernard Lyon 1, Centre international de recherche en infectiologie
- **Benoît de Chassey** : responsable de la plateforme découverte de médicaments de ENYO Pharma, ex-chercheur de l'unité Inserm 1111
- **Laurène Meyniel-Schicklin** : responsable de la plateforme de bioinformatique de ENYO Pharma, ex-chercheuse de l'unité Inserm 1111

Tout commence en 1999. Au sein de l'équipe Inserm Biologie cellulaire des infections virales à Lyon, le virologue Patrice André (☞) et l'immunologiste Vincent Lotteau (☞) étudient les interactions entre les protéines humaines et celles de tous les virus connus. Des recherches qui les mèneront à disposer de l'ensemble des interactions (interactomes) entre protéines humaines et protéines virales.

De la recherche...

En 2006, ils décrochent 2,6 millions d'euros du Fonds unique interministériel (FUI) pour construire et analyser ces interactomes, dans le cadre des infections grippales saisonnières et aviaires. L'enjeu de santé publique est considérable : chaque année, la grippe saisonnière touche 5 à 10 % de la population mondiale, dont 2,5 millions de Français en moyenne. Et, dans l'Hexagone, la grippe entraîne près de 9 000 décès chaque année. La protection vaccinale

varie selon les souches virales, et les traitements antiviraux actuels sont d'une portée limitée. Les chercheurs explorent deux stratégies consistant à agir sur les fonctions cellulaires dont ces virus ont besoin pour se répliquer. L'une consiste à repositionner des molécules développées pour d'autres indications et ciblant des fonctions cellulaires pertinentes pour ces virus. Cette approche donnera lieu à un dépôt de brevets par Inserm Transfert en 2012. L'autre s'appuie sur l'utilisation de peptides (☞) issus de protéines virales interagissant avec des protéines humaines. « *Ces peptides sont des modulateurs de fonctions cellulaires. En les remplaçant par les molécules idoines, nous perturbons des fonctions cellulaires nécessaires à la réplication du virus* », explique Benoît de Chassey (☞).

Grâce à ses brevets, la start-up ENYO Pharma avance à pas de géant sur le VHB.

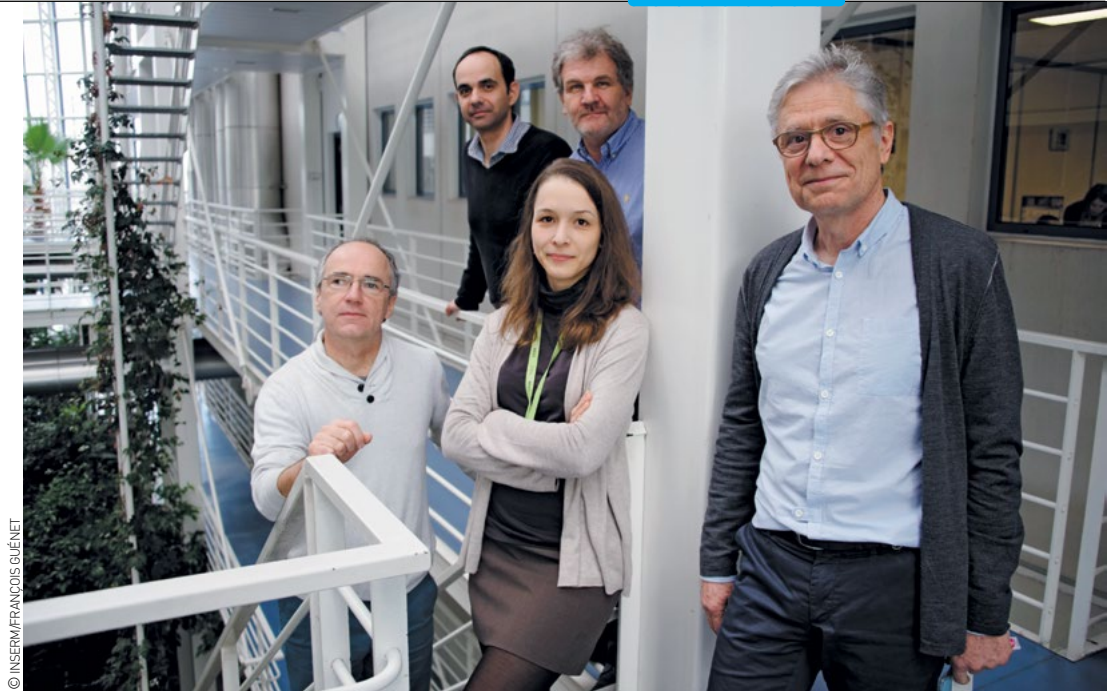
Grâce au FUI, Benoît de Chassey, docteur en biologie cellulaire et biochimie, est recruté pour

travailler sur l'exploitation fonctionnelle des interactions découvertes. Il s'ensuit en 2007 l'embauche de Laurène Meyniel-Schicklin (☞), ingénieure en bioinformatique. « *L'interactomique génère des quantités de données astronomiques qui ne peuvent absolument pas être gérées dans un tableau Excel par un biologiste dans son coin* », explique l'ingénieure qui pilote la construction d'une plateforme de bioinformatique.

“ Sans traitement, une personne sur deux atteinte par le VHB déclenche une cirrhose ou un cancer du foie ”

En parallèle de ce programme, Patrice André et Vincent Lotteau s'attellent à l'étude du virus de l'hépatite B (VHB). Le virus touche près de 350 millions de personnes dans le monde. Dans les pays industrialisés, la prévention vaccinale fonctionne. Ailleurs, particulièrement en Asie, l'infection se répand. « *Sans traitement, une personne atteinte sur deux déclenche une cirrhose ou un cancer du*

foie », alerte Patrice André. Aujourd'hui, deux solutions thérapeutiques inhibent la réplication du virus mais ne le détruisent pas. Or, le souhait de nos chercheurs est de s'en débarrasser définitivement en visant l'ADN circulaire responsable de la chronicité, par son maintien dans le noyau des cellules infectées. L'ANRS et un second FUI (1,6 million d'euros en 2008) viennent les y aider, avec, à la clé, la découverte du récepteur nucléaire FXR (*francesoid X receptor*) comme régulateur de la persistance et de l'expression de cet ADN, ce qui en fait une cible thérapeutique de choix.



© INSERM/FRANÇOIS GUÉNÉT

... à l'entreprise

Devant ces résultats prometteurs, les quatre chercheurs envisagent de développer les applications au sein d'une entreprise. « *Si nous ne le faisons pas, personne ne le ferait !* », précise Patrice André. Fin 2009, une partie de l'équipe Inserm s'installe dans le nouveau centre d'inféctiologie de Lyonbiopôle. Ils candidatent au concours national de création d'entreprises innovantes i-Lab (i) et sont lauréats en catégorie Émergence en 2011. Commence alors une longue traversée du désert dans leur quête d'investisseurs et d'une personne à même de développer leur entreprise. « *Pour les affaires, il vous faut un porteur de projet qui soit à la hauteur de vos ambitions*, indique Vincent Lotteau. *Nous avons eu du mal à trouver celui-ci.* » Ils avouent aussi avoir eu des difficultés à expliquer le potentiel de leurs découvertes et de leurs outils. Or, le temps presse. En 2012 et 2013, les contrats Inserm de Laurene Meyniel-Schicklin et Benoît de Chasse, deux des principaux artisans des découvertes, prennent fin. Il devient urgent de créer une structure pour poursuivre leurs travaux ensemble.

À l'été 2013, Vincent Lotteau rencontre Jean-Jacques Garaud (☛), p-dg et membre du conseil de surveillance de plusieurs biotechs en Europe, qui a officié chez Roche et Novartis. Il est également consultant pour Inserm Transfert et Inserm Transfert Initiative (ITI) qu'il convainc du potentiel des travaux de nos quatre scientifiques. Motivé mais indisponible, Jean-Jacques Garaud leur présente Jacky Vonderscher, une autre pointure de l'industrie pharmaceutique passé par Roche et Novartis. Tout se précipite alors. En janvier 2014, ENYO Pharma est créée, en référence à la déesse grecque des batailles, ITI, Jean-Jacques Garaud et Jacky Vonderscher, qui devient le président

« Si nous ne le faisons pas, personne ne le ferait »

de cette société par actions simplifiées (SAS), mettent 450 000 euros sur la table. Avec des objectifs clairs sur la grippe et VHB, et le réseau de ses fondateurs, ENYO Pharma attire l'attention de Sofinnova, un fonds de capital risque spécialisé dans les sciences de la vie, qui ajoute 1 million d'euro aux 1,2 millions que les investisseurs initiaux réinjectent.

Grâce à ces brevets déposés par les chercheurs en 2012 et 2013, ENYO Pharma avance à pas de géant sur le VHB. La molécule agissant sur FXR passe les tests de toxicologie. Et le premier essai clinique, dit de phase 1, démarrera au mois de juin prochain. « *A minima, nous espérons que la molécule permette au patient d'atteindre la cure fonctionnelle, c'est-à-dire l'état où le système immunitaire contrôle la réplication du virus sans traitement*, explique Patrice André. *Idéalement, nous aimerions que la molécule élimine complètement le virus.* » Ces ambitions trouvent alors un écho plus que favorable auprès de nouveaux investisseurs. Pour preuve, les 22 millions exceptionnellement levés auprès de Sofinnova mais aussi de Morningside, un fonds de Boston avec des ouvertures sur la Chine, et Innobio, le fonds géré par Bpi-France et financé par les grands groupes pharmaceutiques. Cette somme devrait leur permettre de financer leurs essais jusqu'à la fin de la phase 2 pour le traitement de VHB. Des essais prévus mi-2018 si tout se passe bien.

Quant à la grippe, le programme est moins avancé. Les chercheurs testent actuellement leurs deux stratégies sur des modèles de souris. Toutefois, la solution « peptidique » ouvre un champ des possibles qui va bien au-delà de la grippe. Les chercheurs pourraient l'appliquer à d'autres maladies comme le diabète ou le cancer. De quoi envisager de vastes marchés. Avec ses recherches et ses investisseurs, « *prêts à nous accompagner sur du long terme* », nous confiait Jacky Vonderscher, ENYO Pharma semble promis à un bel avenir. ■

Pascal Nguyen

De gauche à droite, en haut : Benoît de Chasse et Jacky Vonderscher ; **en dessous :** Vincent Lotteau, Laurene Meyniel-Schicklin et Patrice André

Concours i-LAB

Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants. 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 (www.enseignementsup-recherche.gouv.fr).

☛ Jean-Jacques Garaud : directeur général de ADV Life Sciences et Inotrem, membre du comité de direction de ENYO Pharma, Circassia, Polyphor et MedDay