

## NEOLYS DIAGNOSTICS

Un test  
de radiothérapie  
qui va rayonner

**Spin off de l'Inserm, la société Neolys Diagnostics commercialise le premier test qui permet d'évaluer la radiosensibilité individuelle. Forts de cet outil, les praticiens peuvent adapter leur traitement de radiothérapie afin d'éliminer les effets secondaires.**



© Inserm/François Guenet

La radiothérapie intervient dans le traitement d'un cancer sur deux quasiment, soit près de 180 000 nouvelles personnes par an en France. La technique consiste à détruire les cellules tumorales en cassant leur ADN à l'aide de rayons ionisants. Malheureusement, malgré un contournage – c'est-à-dire la délimitation de la zone à irradier – toujours plus précis, les tissus sains situés au plus près de la tumeur sont également exposés au rayonnement. Ces atteintes provoquent parfois des effets secondaires : du plus bénin (érythème cutané) au plus grave, comme un cancer additionnel. Leur survenue varie selon la nature et la taille de la région traitée, la quantité de rayons administrés, les interactions médicamenteuses... Mais également en raison d'un facteur propre au patient : sa radiosensibilité individuelle. Jusqu'à peu, il n'existait aucun moyen de l'évaluer. Aujourd'hui, Neolys Diagnostics, une *spin off* de l'Inserm créée en avril 2014, commercialise auprès des praticiens le premier test d'évaluation de la radiosensibilité des tissus sains et de la tumeur de chaque patient. Cet outil permettra la personnalisation de la radiothérapie afin d'éviter les effets secondaires et d'en augmenter l'efficacité.

### Prédire la radiosensibilité

À l'origine de ce test, il y a les recherches de **Nicolas Foray**, un des trois cofondateurs

de Neolys Diagnostics qui dirige également le Groupe de radiobiologie du Centre de recherche en cancérologie de Lyon, situé au Centre Léon-Bérard (CLB) : « *Mes recherches ont démarré en 1994 avec ma thèse Cassures ADN, cassures chromosomiques et radiosensibilité menée sous la direction d'Edmond-Philippe Malaise, éminent chercheur qui démontra en 1981 que nous n'étions pas égaux face aux radiations.* » Pour ce dernier, la radiosensibilité était forcément liée à la réparation des brins d'ADN cassés par le rayonnement.

Depuis la fin de sa thèse, Nicolas Foray n'a de cesse de chercher à décortiquer les mécanismes en jeu. Et il y parvient en bousculant certains dogmes. Ses travaux ciblent ainsi la protéine ATM (ataxie-télangiectasie mutée). « *Cette protéine est considérée comme la protéine la plus importante de toute la réparation d'ADN : c'est le général en chef, explique le chercheur. Vu son importance, les scientifiques jusqu'alors la situaient forcément dans le noyau cellulaire. Or, grâce aux techniques d'immunofluorescence, nous avons démontré en 2003 qu'elle est dans le cytoplasme et qu'elle migre dans le noyau quand la cellule est irradiée.* » C'est la clé de la prédiction de la radiosensibilité.

Grâce à COPERNIC, une vaste collection de lignées cellulaires issues de patients radiosensibles

initiée en 2003, Nicolas Foray parvient en 2008 à classer les patients en trois groupes selon la vitesse du transit de la protéine ATM. Pour le groupe I (75 à 85 % de la population), l'ATM migre en moins de 10 min dans le noyau après une dose unique équivalente à une session standard de radiothérapie et

« **L'ATM migre dans le noyau quand la cellule est irradiée** »

toutes les cassures d'ADN sont correctement réparées. Pour le groupe II, de 5 à 20 % de la population, la migration est retardée, soit la réparation n'a pas lieu et la cellule meurt, soit elle est anormale et le risque de cancer est élevé. Quant au groupe III, moins de 1 % de la population, les patients ne survivent pas à l'irradiation. La mesure du transit d'ATM a ainsi permis de prédire tous les grades de sévérité clinique d'effets secondaires de la radiothérapie : du grade 0 pour aucune réaction au grade 5 pour la mort du patient.

### De l'idée à la *spin off*

« *L'idée de créer une entreprise m'est alors venue en 2010, relate Nicolas Foray. Je voyais les demandes de test s'accumuler dans notre laboratoire qui devenait une unité de service. C'était aussi une période où l'on poussait les chercheurs à créer.* » Lors d'un speed-dating entre industriels et chercheurs académiques organisé par le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (Clara), le scientifique ren-



↑ Nicolas Foray et Julien Gillet-Daubin, deux des co-fondateurs de Neolys Diagnostics

contre Gilles Devillers, créateur en 2009 d'une société spécialisée dans les cultures et les thérapies cellulaires, et les approches immunologiques. L'entrepreneur s'intéresse immédiatement au test de radiosensibilité individuelle. Par les liens étroits qu'il entretient avec l'École de management de Lyon, il s'attache les services d'un étudiant en MBA International très motivé, Julien Gillet-Daubin, ancien industrialisateur avec dix ans d'expérience, afin de creuser le modèle économique de l'entreprise à naître.

Nous sommes en 2011 et le trio des futurs cofondateurs de Neolys Diagnostics est réuni. Gilles Devillers et Julien Gillet-Daubin s'attellent à protéger les découvertes de Nicolas Foray qui, conférences après conférences, divulguait son savoir.

## L'esprit d'entreprise

« Ça a été un choc culturel, se souvient le chercheur. Mais le pli est pris désormais et j'ai bien compris qu'il faut d'abord savoir si nos nouveaux procédés sont brevetable avant d'en parler publiquement. » Entre 2011 et 2013, trois brevets qui protègent le test de Nicolas Foray sont ainsi déposés pour le compte d'Inserm Transfert, du CNRS, de l'Université Claude-Bernard-Lyon-1 et du CLB. La *spin off* est créée en avril 2014. Dans la foulée, les contrats de licence d'exploitation des brevets sont bouclés. « En 2011, la société d'accélération du transfert de technologie (Satt) de Lyon n'existait pas encore. Aujourd'hui, c'est elle qui gère, pour les tests, les relations avec les 4 organismes », explique Julien Gillet-Daubin, promu directeur général de l'entreprise. C'est toujours en 2014 que le contrat de collaboration entre les équipes de l'Inserm et celle de Neolys est signé et que Nicolas Foray est devenu conseiller scientifique avec l'aval de la commission de déontologie de l'Inserm.

Cette même année, Neolys Diagnostics est lauréate du prix BPI Emergence. « La subvention de 35 000 euros nous a permis de payer une partie des licences, de créer un site Web et de faire appel à des consultants en médico-économie », détaille Julien Gillet-Daubin. Le rôle de ces consultants est d'aider à définir précisément les indications d'un produit afin d'en obtenir à terme le remboursement par la Sécurité sociale. Et y réfléchir suffisamment tôt permet de rassurer les investisseurs sur la stratégie de l'entreprise.

En 2015, les fondateurs collectent auprès de leurs proches et dans leurs poches 170 000 euros pour équiper leurs laboratoires, dans les locaux du CLB, et industrialiser les tests. Trois personnes sont embauchées à plein temps. En mai 2016, une levée de fonds leur permet de réunir 800 000 euros pour poursuivre les essais cliniques et le développement. Sachant qu'en octobre, l'entreprise a obtenu le marquage CE et commercialise d'ores et déjà son test auprès des praticiens. Aujourd'hui, l'entreprise de dix salariés prépare son déménagement dans ses propres locaux. Mais les dirigeants regardent bien au-delà de ces murs lyonnais. Ils cherchent à ouvrir un laboratoire aux États-Unis afin d'y lancer des essais cliniques. Une nouvelle levée de fonds envisagée pour le 2<sup>e</sup> trimestre 2017, d'un montant allant jusqu'à 5 millions d'euros, doit permettre de financer ces ambitions outre-Atlantique. **Pascal Nguyen**

⚡ **Rayons ionisants.** Ils interagissent avec la matière en arrachant des électrons à ses atomes et en lui transférant une certaine quantité d'énergie.

🌈 **Immunofluorescence.** Technique qui permet de visualiser certaines protéines dans les tissus, à l'aide d'anticorps spécifiques couplés à une molécule fluorescente.

📄 **Cytoplasme.** Contenu d'une cellule, à l'exclusion du noyau

**Nicolas Foray :** unité 1052 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer - Université Claude-Bernard-Lyon-1

## EN BREF

### BrainVectis

#### Premier tour de table à 1 million d'euros

Fondée sur les travaux de Nathalie Cartier-Lacave (unité 1169 Inserm/Cea - Univ. Paris-Sud 11), la *start-up* BrainVectis vise le développement de traitements par thérapie génique de maladies neurodégénératives. Accompagnée par la société d'accélération du transfert de technologies IDF Innov, la jeune société vient de lever 1 million d'euros. Objectif ? Débuter des essais cliniques sur la maladie de Huntington en 2019.

### HalioDx®

#### Un kit de diagnostic en cancérologie

S'appuyant sur les résultats de Jérôme Galon (unité 1138 Inserm/Univ. Paris-Descartes/Univ. Paris 7-Paris Diderot - UPMC), HalioDx® est spécialisé dans l'immunoncologie. Après deux ans de développement, la *start-up* commercialise un kit de diagnostic pour les cancérologues, Immunoscore®. Son principe ? Prédire la capacité du système de défense d'un individu contre le cancer en comptant le nombre de lymphocytes présents grâce à des biomarqueurs identifiés.

