

Covid-19

Le pari gagnant du microbiome

Sur un marché mondial estimé à deux milliards de dollars d'ici à 2030, la filière du microbiome pharma veut jouer son rôle dans la reconquête de l'indépendance sanitaire. Une fenêtre de tir s'ouvre cette année pour consolider les positions dans la perspective d'une première AMM pharma en 2024.

« **E**n cent ans, on a gagné trente ans d'espérance de vie », pointe Isabelle de Cremoux, présidente de Seventure Partners, qui a créé le fonds Health For Life Capital pour soutenir l'innovation dans le microbiome pharma. Au 20^e siècle, les progrès en médecine (antibiothérapie) et en sécurité alimentaire ont fait reculer la mortalité de manière incroyable. Mais dans le même temps, la prévalence des maladies immunes, auto-immunes et chroniques (asthme, allergies, cancer...) a été multipliée par quatre. Un constat qui a conduit médecins et chercheurs à interroger l'excès d'hygiénisme. Alors que la pandémie braque tous les projecteurs sur l'inféctiologie, comment la vie reprendra-t-elle ses droits une fois le gros de la vague passée ? « La pandémie est de nature à changer la vision sur le microbiome pharma,

répond Isabelle de Cremoux. Avec une quarantaine d'études cliniques en cours se fondant sur la manipulation du microbiote pour traiter le virus, on se rend compte de l'importance à la fois des gestes barrières mais aussi d'avoir une population naturelle microbienne positive pour éviter les pathogènes. »

Mettre les bouchées doubles

Ces derniers mois, les sociétés biotech qui travaillent sur les propriétés "barrière" du microbiome sont passées sur le devant de la scène, comme Enterome (qui cible les cancers et la maladie de



Isabelle de Cremoux, présidente de Seventure Partners : « La pandémie est de nature à changer la vision sur le microbiome pharma. »

Crohn) ou MaaT Pharma (qui focalise ses efforts contre les dysbioses intestinales sévères). Au total, 1 700 études cliniques sur le microbiome pharma sont en cours dans le monde. « La majorité d'entre elles se déploie en oncologie, ciblant notamment le taux de réponse des check-points inhibiteurs, l'influence du microbiome sur l'agressivité des cancers et les traitements stratifiés », précise Isabelle de Cremoux. Viennent ensuite l'axe intestin-cerveau pour soigner l'autisme, Parkinson, la dépression ou encore les troubles du comportement alimentaire.



Georges Rawadi, directeur général d'Ysopia Bioscience.

Ysopia Bioscience avance dans l'obésité

Créée en 2010 et installée à Bordeaux, la société Ysopia Bioscience regroupe une vingtaine de collaborateurs. Son axe de recherche : utiliser les bactéries intestinales spécifiques appelées *Christensenella* pour traiter les maladies chroniques comme l'obésité, le diabète, des maladies lipidiques ou celles du comportement comme la dépression et l'anxiété. « Courant 2022, nous devrions avoir deux essais cliniques en cours dans l'obésité et les maladies inflammatoires de l'intestin aux Etats-Unis », annonce Georges Rawadi, son directeur général, arrivé en 2018 chez Ysopia, venu du monde de la thérapie génique et cellulaire. « Outre-Atlantique, la FDA travaille en partenariat avec les entreprises. » Ce qui manque aux agences réglementaires en France et à l'EMA, c'est cette compétence sur les produits issus du vivant. Autre talon d'Achille : l'aversion du risque en Europe. « C'est le moment d'accélérer sur notre programme lead sur l'obésité, alors que 48 % des patients atteints de Covid sont en surpoids. Les applications thérapeutiques du microbiome ont été la force motrice de l'innovation au cours des dix dernières années. Le développement du marché sera au niveau de celui des thérapies cellulaires et géniques dans cinq ans. »

Contre la pandémie, de nombreux pays mettent les bouchées doubles sur un marché déjà très compétitif, qui devrait atteindre deux milliards de dollars en 2030. Les Etats-Unis caracolent en tête avec le plus grand nombre de brevets déposés et d'études cliniques menées par les entreprises américaines. Avec trois entrées en Bourse retentissantes, en 2020, de biotech leaders dans l'infection du clostridium difficile (ou transfert de microbiote fécal) : à peine coté au Nasdaq, Finch Therapeutics s'est valorisé 700 millions de dollars (étude en phase II) et Seres Therapeutics (en phase III) a culminé à 1,5 milliard de dollars. « Il est probable que Rebiotix (racheté par le suisse Ferring Pharmaceuticals) soit la première à déposer sa demande d'AMM très prochainement auprès de la FDA », ajoute Isabelle de Cremoux. Et ce, deux ans avant le français MaaT Pharma, qui vient de terminer la phase II sur ses développements ciblant la maladie du greffon contre l'hôte (patients leucémiques). « Et on a pu voir, au cours des six derniers mois, Bayer, GSK, Pfizer, Novartis et Takeda définir

une poche d'investissement et/ou lancer leurs premiers appels d'offres dans le microbiome », insiste la présidente de Seventure Partners. Un premier accord a été signé entre Pfizer et Vedanta Biosciences en décembre 2020. Une dizaine d'autres sont à venir. En janvier, c'était au tour de la start-up tricolore Eligo Bioscience de signer un accord de 300 millions d'euros avec GSK pour développer un traitement innovant capable de moduler le microbiome de la peau pour éliminer l'acné.

Vers un "plan Microbiome" ?

En France, Bpifrance a pris conscience de l'enjeu de santé publique révolutionnaire mais également stratégique que représente la filière du microbiome dans la concurrence mondiale. Les biotech leaders comme MaaT Pharma, Enterome, TargEDys, Ysopia Bioscience ou encore Biose Industrie sont solidement implantées dans l'Hexagone. MaaT Pharma et Biose Industrie sont les premières à bénéficier de subventions dans le cadre de l'appel à projets Résilience de France Relance. D'autres dossiers sont en attente pour l'AMI (appel à mani-

festation d'intérêt) Capacity Building. « Nous sommes entrés dans une dynamique de bioproduction, souligne Hervé Affagard, directeur général de MaaT Pharma. Ce qui signifie que l'on pourrait avoir assez rapidement en France des opportunités de développement de biothérapies issues du microbiote. » Une "fenêtre de tir" qui donne du poids à l'Alliance Promotion Microbiote, créée à l'initiative d'acteurs pionniers comme Seventure Partners et MaaT Pharma pour promouvoir le leadership français dans le monde. Objectif : fédérer les acteurs autour d'enjeux communs (bioproduction, réglementaire, qualité...), mais aussi éduquer la représentation publique, tels le ministère de la Santé et le CSIS, via des discussions structurantes pour le pays. Un travail important doit encore être mené pour promouvoir, informer, former et sensibiliser aux enjeux sanitaires et économiques du secteur. « L'espoir est d'aboutir à un "plan Microbiome" et d'inscrire la filière comme priorité nationale », conclut Isabelle de Cremoux. ■

Marion Baschet-Vernet



Hervé Affagard, directeur général de MaaT Pharma : « La première biothérapie issue du microbiome arrivera en 2024... au mieux ! »

Comment se porte la filière française du microbiome ?

● Nous sommes dans une course mondiale dans laquelle la France est bien positionnée grâce à sa recherche fondamentale. Des leaders académiques comme l'Inra et l'Inserm, accompagnés par des entrepreneurs, ont permis l'émergence d'un tissu très actif de start-up qui compte environ 130 familles de brevets et 111 millions d'euros de levées de fonds rien qu'en 2020. Notre secteur représente près de 4 500 emplois dans l'Hexagone. Malgré ce dynamisme, seulement trois sociétés (Enterome, MaaT Pharma et Da Volterra) ont initié des essais cliniques en phase II. Des signaux alertent également sur la perte de vitesse de la France, notamment le décrochage du nombre de brevets et la baisse des publications scientifiques sur le microbiote. Dans ce contexte, l'annonce du gouvernement de vouloir fabriquer 20 % des produits biologiques en France pour le marché européen est une opportunité formidable de renforcer le leadership. Avec une quinzaine d'acteurs à soutenir pour créer de la valeur et peser sur la balance commerciale !

Quelles sont vos priorités ?

● Au sein de l'Alliance Promotion Microbiote, nous voulons pousser plusieurs projets structurants pour porter nos licornes françaises à entrer demain dans le Top 10. Pour cela, il faut conti-

nuer d'investir dans la recherche, développer les sites de bioproduction "early stage" pour garantir notre indépendance, sécuriser nos développements en amont sur nos bactéries issues du vivant, notamment adapter le cadre réglementaire, ce qui permettra de générer des preuves de concepts et d'être attractifs aux yeux des investisseurs. Pour rester dans la course, nous devons faciliter l'accès aux nouvelles thérapies et être moteur de ces initiatives en Europe, face à des pays qui accélèrent fortement comme l'Angleterre, l'Espagne, les pays scandinaves ou encore la Suisse.

Et pour MaaT Pharma, où en êtes-vous ?

● MaaT Pharma développe des médicaments produits à partir de collecte de selles sur les individus sains pour traiter la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et ainsi améliorer le pronostic des patients leucémiques. Nous développons également un produit de microbiote fermenté en préclinique ciblant les cancers solides (poumon, mélanome, rénal). En tant que lauréat de l'appel à projets "Résilience", nous allons pouvoir nous projeter en configuration industrielle pour sécuriser les essais et préparer les capacités de production de manière indépendante sur notre site dans les cinq à dix ans. Pour notre produit natif, nous prévoyons un essai clinique en phase III fin 2021, puis un lancement au mieux en 2024. Ce qui devrait être la première biothérapie française issue du microbiome pharma sur le marché.