

# A l'hôpital Necker, une start-up mise sur un traitement post-greffe

IMMUNOLOGIE - Smart Immune a été créée pour accélérer la reconstitution du système immunitaire après une greffe chez des patients ciblés

Une start-up française fondée dans un cadre hospitalier : la chose serait presque banale. Mais une start-up créée par trois femmes pour accélérer le développement de traitements innovants prometteurs, voilà une affaire peu commune. Smart Immune est née en 2017 à l'Institut Imagine de l'hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), à Paris. Son ambition : « Permettre la reconstruction accélérée, polyvalente, du système immunitaire après une greffe. » Et ainsi « sauver la vie de milliers de patients » qui souffrent de maladies affectant les cellules sanguines : des déficits immunitaires congénitaux, par exemple, ou des leucémies.

Pour nombre de ces patients, le seul traitement curatif est une greffe de cellules souches du sang. Le patient subit d'abord un protocole de « conditionnement » : ses propres cellules immunitaires

sont détruites pour éviter qu'elles ne rejettent la greffe. Puis il reçoit une injection de « cellules souches hématopoïétiques » issues d'un donneur en bonne santé. Celles-ci vont reconstituer les différents types de cellules du sang. Et remplacer ainsi les cellules malades du patient par des cellules saines.

Mais, après une telle greffe, « ces malades sont exposés à un ensemble de complications toxiques, immunologiques, infectieuses et de rechutes leucémiques majeures », indique la start-up. Selon la Société européenne de greffe de moelle, en 2015, 1 008 patients atteints de leucémies myéloïdes ont reçu, en Europe, une greffe dite « partiellement compatible » de cellules du sang – le type de greffes pour lequel Smart Immune développe un traitement. « Chez ces patients, le taux de survie globale à deux ans est de 50 % à 60 % », dit la professeure Marina Cavazzana, chef du

département biothérapie de Necker. Elle est l'une des trois cofondatrices de Smart Immune, dont elle assure la direction médicale.

Comment favoriser la survie de ces patients ? « Le point-clé est de reconstituer au plus vite leur pool de lymphocytes T, ces globules blancs chargés d'éliminer les cellules infectées ou cancéreuses », relève Marina Cavazzana. Le patient a parfois la chance qu'on trouve, grâce aux registres, un donneur aux tissus parfaitement « compatibles » avec les siens. Mais, souvent, on doit faire appel à un donneur partiellement compatible, dans la famille du patient. Comment, dans ces conditions, éviter que les cellules immunitaires du donneur ne s'attaquent aux tissus du patient ? Réponse : on expurge le greffon de ses lymphocytes T. Cette exigence a son revers : tant que le patient n'a pas reconstitué une réserve de lymphocytes T ma-

tures, il reste très vulnérable aux infections et aux tumeurs.

Or ce délai est très long. « Après la greffe, la reconstitution des lymphocytes T peut prendre 18 mois chez l'adulte, 6 à 12 mois chez les bébés », souligne Marina Cavazzana. La start-up entend raccourcir cette période à haut risque. C'est là qu'entre en scène Isabelle André, qui dirige un laboratoire Inserm consacré à la différenciation des cellules T à l'Institut Imagine.

## Plusieurs brevets

Isabelle André a inventé la technologie développée par Smart Immune, qui a déposé plusieurs brevets sur le procédé. Il a d'abord fallu caractériser les cellules qui donnent naissance (progéniteurs) aux lymphocytes T. Puis développer un procédé pour les produire in vitro. Les cellules souches hématopoïétiques du donneur sont d'abord purifiées grâce aux marqueurs

qu'elles portent à leur surface. Puis on les cultive en présence d'un cocktail de molécules (cytokines et protéines) qui favorisent leur différenciation en ces progéniteurs. Une fois injectées au patient, elles terminent leur maturation dans le thymus. Etape cruciale, car elles seront alors éduquées pour devenir des lymphocytes T fonctionnels. Tels des agents secrets, ces cellules apprendront à reconnaître leurs « amis », les propres cellules du patient – à épargner – de leurs « ennemis », les cellules infectées ou cancéreuses – à éliminer. Et seront ainsi très vite efficaces pour défendre le patient.

« Nous espérons réduire à 1 à 3 mois la durée de restauration de l'immunité des patients », précise Marina Cavazzana. Pour l'heure, on n'en est pas là, même si, chez des souris immunodéficientes, le procédé accélère la reconstitution d'un pool actif de lymphocytes T.

Reste à confirmer son innocuité et son efficacité chez l'homme. Deux essais cliniques sont prévus. Le premier sera mené chez des « bébés bulles » (atteints de syndrome combiné immunodéficient). Le second concernera des leucémies aiguës.

« Nous cherchions des fonds pour financer nos essais cliniques, explique Marina Cavazzana. Karine Rosignol nous a conseillé de créer une start-up. » Devenue présidente de Smart Immune, celle-ci apporte son expérience en management dans l'industrie et la recherche biomédicale. Après avoir obtenu une levée de fonds de 2,8 millions d'euros, auxquels s'ajoute 1,9 million du Concours innovation porté par Bpifrance, elle s'est envolée pour la Californie pour récolter les millions supplémentaires indispensables au financement des essais cliniques outre-Atlantique. ■

FLORENCE ROSTER

[https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/01/21/a-l-hopital-necker-une-start-up-mise-sur-un-traitement-post-greffe-innovant\\_6026678\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/01/21/a-l-hopital-necker-une-start-up-mise-sur-un-traitement-post-greffe-innovant_6026678_1650684.html)