



SATT
PARIS-SACLAY

Les voix de la recherche

Projet MIR avec Imad Kansau



634k€

Investissement SATT

Lauréat
Tech Transfer Program

2023

160 000

infections à Clostridioides
Difficiles/an en Europe

2,5

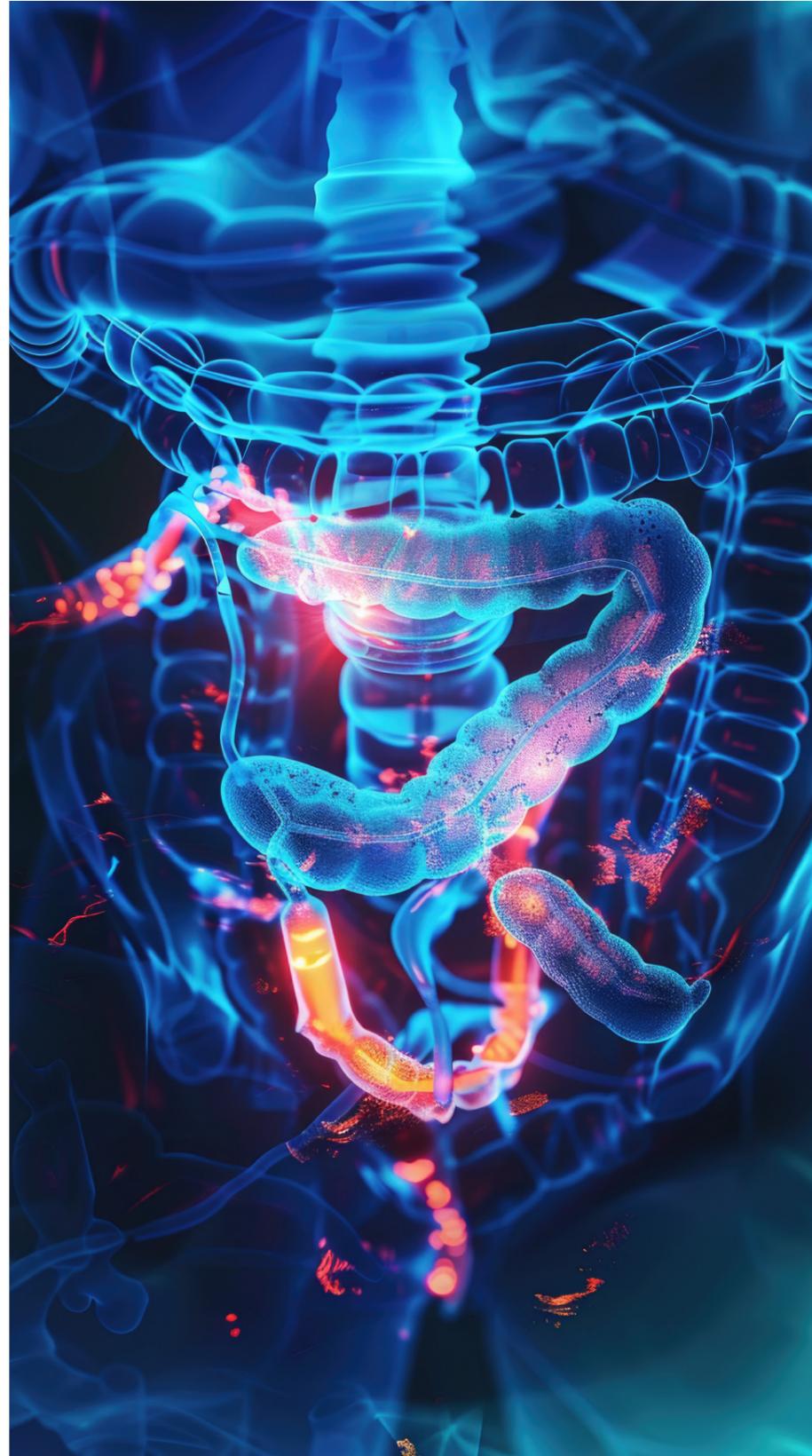
millions de personnes
dans le monde sont
concernées par les MICI

1

brevet déposé

15%

des cas concernent
les enfants



Infection à Clostridioides difficile, MICI... Et si les microARN permettaient de moduler finement l'inflammation intestinale dans ces pathologies sévères ?

Le projet MIR, issu de l'Unité MICALIS (INRAE, Université Paris-Saclay), explore une voie thérapeutique innovante grâce à un microARN prometteur dont l'efficacité a déjà

été démontrée sur plusieurs modèles précliniques. Un projet à fort potentiel, aujourd'hui accompagné et financé par la SATT Paris-Saclay, en vue d'un futur transfert vers un industriel.

MIR : MicroARN et inflammation intestinale, une nouvelle voie thérapeutique en cours de maturation

SATT Paris-Saclay : Qu'est-ce qui vous a conduit, en tant que clinicien-chercheur, à explorer la piste des microARN pour traiter l'inflammation intestinale ?

Imad Kansau :

Historiquement, notre équipe travaille depuis environ vingt ans sur les interactions entre un pathogène spécifique, la bactérie *Clostridioides difficile*, et l'hôte humain, plus précisément la muqueuse intestinale.

Nous nous sommes d'abord intéressés aux différentes structures de surface de cette bactérie, notamment les flagelles, qui sont de petits appendices mobiles permettant, entre autres, à la bactérie de se déplacer. Ces flagelles, ainsi que d'autres composants de surface, jouent un rôle clé dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire chez l'hôte.

En étudiant ces interactions, nous avons découvert que les flagelles induisent une forte réponse inflammatoire, qui s'ajoute à celle provoquée par les toxines que la bactérie peut produire également. Cette inflammation excessive contribue à aggraver les lésions intestinales et donc la sévérité de la maladie chez les patients. Nous avons ainsi compris que cette inflammation intense est un facteur clé des formes graves de l'infection. À partir de cette constatation, nous avons voulu comprendre comment moduler cette réponse inflammatoire, pour la diminuer sans l'éliminer complètement, car une inflammation contrôlée est nécessaire pour lutter contre l'infection. C'est là que nous avons commencé à étudier la régulation cellulaire, et plus particulièrement la régulation par les microARN.

Ce sont de petites molécules d'ARN, d'environ 20 nucléotides de long, produites naturellement par l'organisme, qui jouent un rôle essentiel dans la régulation des voies de signalisation et donc des fonctions des cellules.

Ces microARN peuvent augmenter ou diminuer l'activité des signaux inflammatoires. En cherchant à savoir comment expliquer la réponse inflammatoire trop importante, donc délétère pour l'intestin, nous avons identifié plusieurs microARN liés à cette régulation. Parmi eux, un microARN en particulier s'est révélé fortement exprimé lors de l'inflammation provoquée par les flagelles de la bactérie. Nous avons alors synthétisé cette molécule en laboratoire et testé son efficacité *in vitro* sur des cultures de cellules intestinales puis *in vivo*, en l'injectant par voie intraveineuse à des souris infectées par *Clostridioides difficile*. Les résultats ont montré une réduction significative de la sévérité de l'inflammation, avec une diminution des lésions intestinales, une diminution des diarrhées, et une meilleure survie des souris malades.

Cette découverte a ouvert la voie à un traitement innovant ciblant la régulation de l'inflammation via les microARN, avec un potentiel fort pour améliorer la prise en charge des patients souffrant d'inflammations intestinales sévères.



Imad Kansau est enseignant-chercheur à l'Institut MICALIS (INRAE, Université Paris-Saclay) et médecin clinicien à l'hôpital Antoine-Béclère (AP-HP). À la croisée de la recherche fondamentale et de la pratique hospitalière, il mène des travaux sur les mécanismes inflammatoires intestinaux, notamment dans le contexte des infections à Clostridioides difficile et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Avec son équipe, il explore de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les microARN, dans une approche de médecine ciblée et innovante.

Son projet MIR, soutenu, accompagné et financé par la SATT Paris-Saclay, ouvre aujourd'hui la voie à de futures applications cliniques et industrielles.

SATT Paris-Saclay : En quoi la technologie MIR se distingue-t-elle des approches actuelles ?

IK :

Les microARN, ou miR, appartiennent à la même famille que les petits ARN interférents (siRNA), mais leur fonctionnement est différent. En substance, les microARN bloquent les ARN messagers qui codent pour les protéines. Comme nos cellules, nos structures et nos fonctions dépendent de la synthèse

La technologie MIR représente une véritable innovation, & les thérapies à base d'ARN restent encore peu utilisées

protéique à partir des gènes, le microARN peut donc interrompre la production de protéines spécifiques, ce qui empêche la cellule d'exécuter certaines fonctions. Au départ, nous nous sommes demandés : si cette technologie réduit l'inflammation sévère induite par une bactérie, pourquoi ne pourrait-elle pas s'appliquer à d'autres contextes inflammatoires ?

C'est ainsi que nous avons testé cette molécule dans un modèle animal mimant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Nous avons observé une diminution modérée, mais notable, de l'inflammation, ce qui nous a conduits à envisager une action anti-inflammatoire plus générale de notre microARN. L'approche thérapeutique visée est donc de modérer cette inflammation sévère, que ce soit dans l'infection à *Clostridioides difficile* ou dans d'autres inflammations intestinales. Dans le cas des infections, le traitement antibiotique cible la bactérie, ce qui est nécessaire pour guérir le patient. Malgré cela, certains patients développent des formes sévères, voire mortelles, à cause d'une inflammation excessive. Notre idée est d'utiliser le microARN en complément, pour réduire cette inflammation et

favoriser la réparation de la muqueuse intestinale. Pour les MICI, dont les causes exactes restent encore mal définies et multifactorielles, cette molécule pourrait freiner les poussées inflammatoires aiguës, améliorant ainsi la qualité de vie des patients.

Aujourd'hui, les traitements contre les MICI reposent principalement sur les corticoïdes, qui agissent de manière très générale, et les biothérapies, comme les anticorps monoclonaux ciblant les molécules pro-inflammatoires.

SATT Paris-Saclay : Quels sont les avantages de la technologie MIR par rapport aux traitements actuels ?

IK :

Les traitements actuels, notamment les anticorps monoclonaux, sont efficaces mais présentent plusieurs inconvénients : ils doivent être utilisés sur le long terme, parfois à vie, et peuvent entraîner des effets secondaires importants, notamment sur le système immunitaire. Certains patients ne répondent pas ou finissent par développer une résistance, ce qui oblige à changer de thérapie.

La technologie MIR représente une véritable innovation, et les thérapies à base d'ARN restent encore peu utilisées dans ce domaine. Pourtant, certaines maladies rares sont déjà traitées avec succès par des médicaments à base de microARN, comme le patisiran (médicament à base d'ARN interférent, utilisé pour traiter une maladie rare appelée amylose héréditaire à transthyrétine).

Ces molécules miR se distinguent par leur spécificité. Elles sont conçues pour cibler une fonction très précise, modulant finement certains mécanismes de l'inflammation sans affecter largement l'ensemble des processus immunitaires. L'objectif est donc d'obtenir une réponse anti-inflammatoire plus ciblée et plus fine, ce qui pourrait réduire les effets secondaires liés à l'immunosuppression généralisée.

En comparaison, d'autres traitements ont souvent des mécanismes d'action plus larges qui peuvent affaiblir le système immunitaire dans son ensemble, exposant le patient à des risques d'infections ou d'autres complications. Avec les microARN, nous espérons une action plus restreinte et spécifique à l'inflammation intestinale.

Cela reste cependant une hypothèse à confirmer, mais c'est précisément ce potentiel de modulation fine qui rend cette technologie innovante.

SATT Paris-Saclay : Vous avez démontré l'efficacité du microARN sur plusieurs modèles : quels résultats vous semblent aujourd'hui les plus prometteurs, et pourquoi ?

IK :

Parmi les différents modèles que nous avons testés, c'est incontestablement le modèle de l'infection intestinale à *Clostridioides difficile* qui donne les résultats les plus nets.

C'est d'ailleurs dans ce contexte que nous avons initialement caractérisé l'efficacité du microARN. Lorsque la molécule est administrée par voie intraveineuse, on observe une amélioration marquée des symptômes : réduction visible des lésions intestinales, atténuation des diarrhées... La différence est très nette entre les groupes traités et non traités.

Nous avons également testé un autre modèle, plus complexe : un modèle chimique qui reproduit certains aspects des MICI. C'est un modèle intéressant mais imparfait, car il repose sur une agression chimique de la paroi intestinale, ce qui provoque des lésions très importantes, difficiles à doser précisément. Il faut donc trouver à chaque fois le bon équilibre. Cela étant dit, même dans ce modèle, nous avons observé une

réponse positive à l'injection de la molécule, moins marquée que dans le modèle infectieux, certes mais réelle. Dès que l'agression reste modérée, on constate une réduction significative de l'inflammation, ce qui est très encourageant.

Maintenant, si l'on raisonne en termes d'impact thérapeutique à long terme, le potentiel est probablement plus important du côté des MICI.

Certes, les formes sévères d'infections à *Clostridioides difficile* posent un vrai problème de santé publique (avec une mortalité qui peut atteindre de 10 à 20%) selon les pays, notamment chez les personnes âgées, et notre molécule pourrait y apporter une solution complémentaire aux antibiotiques. Mais les MICI concernent plus de 2,5 millions de personnes dans le monde et une population bien plus large - jeunes (15% des cas concernent les enfants), adultes, seniors - avec des pathologies chroniques, coûteuses pour les systèmes de santé, invalidantes, et parfois difficiles à traiter sur le long terme.

Donc, même si le modèle

On observe une amélioration marquée des symptômes : réduction visible des lésions intestinales

d'infection bactérienne montre les résultats les plus spectaculaires, le modèle MICI nous semble plus prometteur d'un point de vue stratégique et sociétal. C'est sur ce terrain que l'impact d'un traitement innovant pourrait être le plus significatif.

SATT Paris-Saclay : Vous êtes actuellement en réflexion sur la stratégie de valorisation : que recherchez-vous précisément chez un partenaire industriel ou dans la création d'une start-up ?

IK :

Aujourd'hui, notre priorité va clairement vers la recherche d'un partenaire industriel, idéalement un acteur du secteur pharmaceutique ou des biotechnologies.

Nous avons d'ailleurs déjà entamé plusieurs échanges pour mieux comprendre les synergies possibles. L'objectif est d'identifier un partenaire capable de poursuivre le développement de la molécule dans des conditions robustes, sécurisées et conformes aux exigences réglementaires. Concrètement, nous cherchons à approfondir les études précliniques, valider l'efficacité sur des modèles plus avancés, et surtout nous assurer que la molécule ne présente ni toxicité ni effets indésirables majeurs. Cela nécessite des moyens, des expertises et une capacité d'industrialisation que seul un partenaire industriel expérimenté peut vraiment apporter.

Concernant la création d'une start-up, ce n'est pas notre choix prioritaire à ce stade..

Très sincèrement, sans la SATT Paris-Saclay, ce projet n'aurait pas franchi le cap de la recherche académique

Cela ne veut pas dire que nous fermons la porte à cette option : certains membres de l'équipe pourraient s'y impliquer si les conditions s'y prêtent. Mais dans l'immédiat, notre tempérament et notre disponibilité ne nous orientent pas vers cette voie.

Nous sommes chercheurs, enseignants, cliniciens - avec des agendas déjà bien remplis. En revanche, nous sommes pleinement disposés à accompagner un industriel porteur du projet, à collaborer étroitement et à nous impliquer dans la suite du développement.

SATT Paris-Saclay : Quel a été, selon vous, l'apport le plus décisif lors de l'accompagnement de la SATT Paris-Saclay dans l'évolution du projet ?

IK :

Très sincèrement, sans la SATT Paris-Saclay, ce projet n'aurait pas franchi le cap de la recherche académique.. C'est un accompagnement décisif qui a tout déclenché.

Dès le départ, notre DiReV (Direction de la Recherche et de la Valorisation), la cellule de valorisation de l'Université Paris-Saclay, nous a immédiatement mis en relation avec la SATT Paris-Saclay.

À partir de là, tout s'est enclenché très rapidement. Nous venons du monde de la recherche fondamentale, avec une logique de publication et de laboratoire. La SATT Paris-Saclay nous a littéralement ouvert les portes d'un univers que nous ne connaissions pas : celui du transfert de technologie, du développement de solution thérapeutique, de la stratégie de valorisation. Grâce à elle, nous avons pu professionnaliser notre démarche, structurer le projet, bénéficier d'un financement crucial, mais aussi accéder à des formations, des mises en relation avec des financeurs et des partenaires potentiels, et surtout être accompagnés à chaque étape.

Ce qui est marquant, c'est la qualité de l'écoute et l'implication de l'équipe. Ils ont su comprendre l'intérêt scientifique du projet, mais aussi en voir le potentiel d'innovation thérapeutique. Et ils nous ont permis d'enclencher une dynamique que nous n'aurions jamais pu initier seuls.

En tant que chercheurs, nous n'avons pas naturellement les codes de l'entrepreneuriat ou de la valorisation. Certains s'y intéressent davantage, bien sûr, mais ce n'est pas notre cœur de métier. Là, la SATT Paris-Saclay a joué un rôle de passeur entre deux mondes.



À travers cette recherche pionnière sur les microARN, l'équipe d'Imad Kansau explore une nouvelle voie thérapeutique ciblée et prometteuse contre les inflammations intestinales sévères, notamment les infections à *Clostridioides difficile* et les MICI. Grâce à l'accompagnement, le financement et le soutien de la SATT Paris-Saclay, le projet a franchi un cap décisif, passant de la recherche académique à une perspective de valorisation concrète. Alors que les premiers résultats expérimentaux ouvrent la voie à des traitements plus spécifiques et potentiellement mieux tolérés, l'équipe cherche aujourd'hui à s'allier à un partenaire industriel capable de porter cette innovation jusqu'au patient. Une démarche exemplaire de recherche translationnelle, au service de la santé publique.

