



SATT
PARIS-SACLAY

Les voix de la recherche

Projet PROBALIDY avec
Anne-Marie Cassard



2018

Tech Transfer Program

458k€

investissement SATT

1

brevet déposé

7

souches lactiques
sélectionnées parmi
>120 isolées

10 à 15%

des patients NASH (Non
Alcoholic Steato Hepatitis)
diagnostiqués ont une cirrhose



Anne-Marie Cassard est chercheuse au sein de l'équipe MI2 (Inflammation, Microbiome, Immunosurveillance) de l'Université Paris-Saclay et de l'INSERM. Elle mène sa recherche avec Gabriel Perlemuter, chef du service d'hépatogastroentérologie et nutrition à l'hôpital Antoine-Béclère. Elle étudie depuis plusieurs années les maladies métaboliques et nutritionnelles du foie, et s'intéresse particulièrement au rôle du microbiote intestinal dans la protection hépatique.

Le projet PROBALIDY explore une approche innovante pour prévenir les maladies métaboliques du foie, comme la stéatopathie métabolique (maladie du foie liée au surpoids, MASLD) ou la maladie alcoolique du foie, grâce à un probiotique

PROBALIDY : un probiotique pour protéger le foie

développé à partir de bactéries naturellement protectrices. Anne-Marie Cassard, chercheuse à l'origine du projet, explique en détail son parcours, ses choix scientifiques et les perspectives de transfert aux patients.

SATT Paris-Saclay :
Pouvez-vous nous raconter comment est né le projet PROBALIDY et ce qui vous a conduit à développer ce probiotique préventif pour le foie ?

Anne-Marie Cassard :

Le projet est né de la collaboration étroite entre la recherche clinique et fondamentale sur les maladies métaboliques et nutritionnelles du foie. Nous travaillons, avec Gabriel Perlemuter (Chef du Service d'hépatogastroentérologie et nutrition de l'hôpital Antoine Béchère) sur les effets de la consommation d'alcool, mais aussi sur les pathologies liées au surpoids et à l'obésité. Parmi les personnes très exposées à ces risques, certaines ne développent pas de lésions hépatiques. Par exemple, des personnes ayant une consommation excessive d'alcool peuvent avoir un foie en très bonne santé. Cette variabilité montre qu'il existe une susceptibilité individuelle, influencée par des polymorphismes génétiques ou d'autres facteurs tels que le sexe ou l'environnement,

mais qui ne suffisent pas à expliquer cette variabilité individuelle. Nous nous sommes donc intéressés au microbiote intestinal, car le foie est physiquement connecté à l'intestin et aux bactéries qui y vivent. Il y a plusieurs années, nous avons commencé à nous demander si le microbiote pouvait jouer un rôle protecteur ou, au contraire, favoriser le développement de pathologies sévères. Travaillant avec nos cliniciens, nous avons pu accéder à des cohortes de patients et avons montré que ceux qui présentaient des lésions graves et ceux qui n'en avaient pas n'avaient pas le même microbiote. Nous avons ensuite transplanté ces microbiotes chez des souris : celles recevant le microbiote des patients malades de l'alcool développaient des lésions plus graves, tandis que celles recevant le microbiote des patients consommant de l'alcool mais sans maladie du foie n'avaient que très peu de lésions.

C'est sur ce postulat que nous avons construit le projet : comprendre comment ces bactéries protectrices fonctionnent, et identifier celles qui pourraient être bénéfiques pour la prévention.

Dans notre laboratoire, nous travaillons avec une microbiologiste spécialisée (Vanessa Liévin Le Moal) dans les probiotiques et les bactéries vivantes protectrices, notamment dans la sphère vaginale.

Nous avons décidé de nous concentrer sur les bactéries lactiques, car elles ont déjà montré qu'elles sont sûres pour l'homme.

Nous avons commencé par sélectionner des patients présentant une consommation d'alcool élevée, suivis depuis longtemps, avec un historique détaillé, mais sans lésion hépatique significative. Nous avons cultivé et étudié plus d'une centaine de colonies de bactéries lactiques à partir d'échantillons prélevés chez des patients, afin de repérer celles qui avaient le meilleur potentiel pour protéger le foie. À partir de ce travail initial, nous avons sollicité la SATT Paris-Saclay pour obtenir un financement, car nous avons besoin de réaliser des tests supplémentaires *sur cellules* et surtout des études précliniques sur des modèles murins d'obésité et d'exposition à l'alcool. C'est ainsi que le projet PROBALIDY a été construit.

SATT Paris-Saclay : Pourquoi développer un probiotique préventif plutôt qu'un médicament curatif contre les maladies du foie ?

AM.C :

Ce n'est pas du tout le même type de produit. *Un médicament va agir sur une pathologie.*

Les maladies

du foie sont complexes, à développement lent. Mais, une fois établies, elles sont difficilement réversibles, d'où la décision de développer un probiotique pour agir en amont, à un stade précoce commun, pour prévenir l'évolution des pathologies. Le terme "probiotique" est très réglementé : seules certaines bactéries peuvent recevoir ce label, car la définition stipule qu'elles doivent, en quantité suffisante, engendrer un bénéfice pour une personne en bonne santé. Autrement dit, les probiotiques ne sont pas conçus pour soigner, mais pour prévenir. Ces produits, bien que plus rapides et moins coûteux à mettre sur le marché, doivent néanmoins passer par un parcours réglementaire exigeant et coûteux. Il est donc primordial d'avoir des éléments scientifiques très solides pour convaincre de l'intérêt du futur produit. Notre recherche montrait que certaines bactéries jouaient un rôle protecteur dans les pathologies hépatiques avant que les stades graves ne s'installent.

Nous avons constitué un mélange de deux souches complémentaires : l'effet combiné est supérieur à celui de chaque souche prise séparément.

Nous avons donc choisi cette voie plutôt que le développement long et complexe d'un médicament.

SATT Paris-Saclay : En quoi le mode d'action de votre probiotique se distingue-t-il des solutions préventives actuelles pour protéger le foie ?

AM.C :

Nous avons vraiment ciblé un effet sur le foie. La plupart des approches actuelles évaluent le syndrome métabolique ou l'amélioration cardiovasculaire, parfois le foie, mais pas systématiquement. Nous avons choisi des souches isolées chez des patients qui, selon leur consommation d'alcool ou leur surpoids, auraient dû être malades, mais ne l'étaient pas. Nous avons testé ces souches dans deux pathologies : la maladie alcoolique du foie et la stéatopathie métabolique, liée au surpoids. Dans les deux cas, elles protègent le foie des lésions, ce qui montre l'existence de mécanismes communs. Dans la maladie métabolique, elles améliorent aussi la résistance à l'insuline et la sensibilité au glucose.

Nous avons constitué un mélange de deux souches complémentaires : l'effet combiné est supérieur à celui de chaque souche prise séparément.

Ce qui nous distingue, c'est que ce sont des souches nouvelles, isolées directement de patients protégés, validées dans deux pathologies, et ayant un effet synergique sur le foie.

SATT Paris-Saclay : Quelles sont les principales cibles de ce probiotique et pourquoi ?

AM.C :

Nous visons les personnes, à risque, en surpoids voire obèses n'ayant pas encore de complications métaboliques majeures, ainsi que celles ayant une consommation excessive régulière d'alcool sans pathologie diagnostiquée. Ces probiotiques devraient être pris sur le long terme, afin d'agir en prévention. Puisque ces bactéries ne semblent pas s'implanter durablement dans le microbiote existant, on parle d'un microbiote transitoire.

SATT Paris-Saclay : A quelle étape de développement en est le projet, et quel type de partenaire est recherché pour le transfert ?

AM.C :

Nous sommes une équipe de chercheurs académiques, et de cliniciens. Nous faisons de la recherche fondamentale et translationnelle.

Nous pensons que nous avons mené les études pour lesquelles nous avons une expertise forte et pour lesquelles nous sommes reconnus. L'objectif de ce type de projet, en étroite collaboration avec les cliniciens, est vraiment de valoriser cette recherche destinée à proposer une prise en charge efficace préventive des évolutions graves de pathologies hépatiques. Il faut donc aller au-delà de nos compétences. Nous souhaitons donc poursuivre le développement du projet avec un industriel afin d'en faire un produit.

Licencier le produit, c'est quelque chose qui m'enthousiasme vraiment. Cela permettrait de continuer à améliorer la connaissance de ces bactéries, et ce serait un véritable aboutissement après tout le travail fourni. Nos cliniciens sont prêts à prescrire ces bactéries à leurs patients. Certains d'entre eux en voient beaucoup en consultation, et lorsqu'ils prescrivent des probiotiques pour différentes pathologies digestives – cela est généralement très bien accueilli. Il y a une attente pour proposer une solution « douce » contre les pathologies hépatiques. Avec le soutien d'Inserm Transfert nous avons contacté différents partenaires industriels qui pourraient être intéressés par nos souches. En parallèle, nous sommes en discussion avec une laiterie qui envisage d'inclure l'une d'elles dans des produits laitiers. Nous sommes vraiment à l'affût des opportunités, car notre objectif est de transférer

ce produit et de le rendre accessible aux patients.

SATT Paris-Saclay : Quel a été le rôle de la SATT Paris-Saclay dans le développement du projet PROBALIDY ?

AM.C :

Le rôle de la SATT a été essentiel. Évidemment, le financement était indispensable : sans la SATT, nous n'aurions pas pu réaliser toutes ces recherches. Mais l'accompagnement a été tout aussi important. Dans le milieu académique, même si les exigences de financement sont de plus en plus strictes, il n'est pas toujours facile pour les chercheurs de formaliser leur travail de façon très structurée avec une finalité où le « produit » doit être cédé à un industriel. Il faut se projeter, intégrer de nouveaux risques,

un nouveau vocabulaire, au-delà de la stricte sphère scientifique. En fait, cela met encore plus en valeur notre projet et notre recherche en général. Avec la SATT, nous avons travaillé à un cahier des charges très précis, afin de structurer les étapes et les optimiser tout au long du projet. Nous avons des réunions mensuelles qui nous permettaient de statuer de manière formelle et consensuelle sur les résultats et de réfléchir ensemble au prochain verrou à lever. Travailler avec Mathieu Gutmann, Chef de Projet Santé a été un vrai plaisir : son enthousiasme est communicatif. Travailler avec la SATT a été agréable parce qu'on reçoit des retours constructifs tout en avançant concrètement sur le projet. C'est une très bonne expérience, à la fois pour le financement, le suivi et la structuration du projet.



PROBALIDY illustre une approche originale pour prévenir les maladies métaboliques du foie, basée sur l'étude de patients naturellement protégés. Grâce à des souches de lactobacilles sélectionnées, ce probiotique vise à réduire le risque de lésions hépatiques avant leur apparition. Le projet montre également l'importance du financement et de l'accompagnement de la SATT Paris-Saclay pour transformer la recherche fondamentale en solution concrète pour les patients.

