

Bioproduction : Comment Abionyx a relocalisé son apolipoprotéine en France

La biotech toulousaine Abionyx Pharma développe une apolipoprotéine recombinante qui a récemment obtenu des résultats positifs en phase II sur la septicémie. Un produit dont le procédé de fabrication innovant a été relocalisé en France, dès 2019, grâce à un partenariat noué avec la jeune CDMO GTP Bioways. Cyrille Tupin, directeur général d'Abionyx, revient sur les défis à relever sur cette bioproduction. À l'heure où la relocalisation des molécules innovantes est un enjeu national, certaines biotechs ont pris les devants. C'est le cas de la biotech toulousaine Abionyx Pharma qui s'est positionnée sur le développement d'un produit innovant, l'apolipoprotéine-A1, une des protéines les plus abondantes dans l'organisme. Cette protéine serait ainsi impliquée dans de nombreux mécanismes de régulation des lipides et de l'inflammation. Elle a pour propriété pharmaceutique de fixer les endotoxines. Elle est actuellement évaluée sur la septicémie, sous le nom de CER-001, avec des résultats positifs, après avoir échoué, en 2017, sur le cardiovasculaire. Depuis plusieurs années, Abionyx est parvenue à un petit exploit : relocaliser l'intégralité de la chaîne de production en France. La CDMO toulousaine GTP Bioways est en charge de l'upstream, tandis que Novasep, sur son site de Pompey (Meurthe-et-Moselle), est en charge du downstream. Un choix de fabrication par bioproduction qui n'avait rien d'évident au départ. De par son origine naturelle, l'apolipoprotéine peut être récupérée par collecte et filtration du plasma. Une technique notamment choisie par le laboratoire australien CSL Behring, également à la course dans la mise sur le marché sous forme pharmaceutique de l'Apo-A1. Abionyx a choisi un autre chemin, plus sinueux, plus complexe, que justifie son directeur général, Cyrille Tupin. « Nous avons opté pour la production d'une protéine recombinante car le travail sur des produits sanguins posait de gros problèmes en termes de contaminations et de présence de virus. La deuxième raison était un prérequis lié aux quantités que nous avons à produire. L'apolipoprotéine est présente à hauteur de 1,2 gramme par litre de sang », détaille-t-il. Si l'objectif était fixé, le procédé a mis beaucoup de temps à être développé. Un procédé complexe à mettre au point. La raison de ce délai est liée à la propriété du produit (l'apolipoprotéine-A1) utilisé, qui fixe les endotoxines, une des propriétés pharmacologiques recherchées mais un calvaire, au moment de prévoir sa bioproduction, en cas de contamination accidentelle préalable du milieu de culture utilisé. « Dans le process, la moindre anomalie est ainsi directement sanctionnée sur la qualité. Pour cette raison, un premier essai de production à la fin des années 90, faisant appel à une culture d'E. Coli, avait été abandonné car il présentait trop de problèmes de production ». Avec ce premier procédé, la lyse des bactéries à la fin de la phase d'upstream risquait de créer de nombreuses liaisons entre l'apolipoprotéine et les produits bactériens. Dans la foulée, les étapes de purification à mettre en place étaient peu compatibles avec un process industriel rentable. Pour éviter ces perturbations, Abionyx a développé une collecte de la protéine à partir d'une culture de cellules ovariennes de hamster (aussi appelées cellules CHO). « Pour cela, on recode la cellule pour qu'elle sécrète naturellement cette Apo-1, puis on retrouve ensuite cette protéine dans

le surnageant, ce qui évite les problèmes de toxicologie liés à la destruction des cellules », détaille Cyrille Tupin. La construction de cette lignée de cellules CHO a été faite initialement en interne chez Abionyx, avec le recours à un partenaire externe, pour créer le construct. Ce développement de la culture cellulaire a nécessité cinq années pour la biotech. Mais le développement du procédé à l'échelle industrielle nécessitait aussi d'optimiser le downstream. Là aussi, la biotech a innové. « On devait pouvoir réduire le nombre d'étapes de purification et augmenter le rendement ». Sur cette étape de purification, Abionyx s'est appuyée sur une autre des propriétés remarquables de cette Apo-A1. « Cette protéine faite de 243 acides aminés a une particularité : elle est ultrarésistante. L'idée la plus importante dans ce process a été le recours aux solvants, rendu possible par cette résistance de la protéine aux substances chimiques, qui permet aussi l'élimination de toutes les endotoxines ». Au total, l'étape de culture cellulaire dure environ quinze jours, une deuxième étape de downstream ou purification prend sept jours, enfin survient l'étape de complexation. Cette ultime étape consiste à associer l'Apo-A1, « qui ressemble alors à une poudre blanche », en sortie de purification, à un « taxi » qui va finaliser la forme injectable de l'apolipoprotéine. « On associe la protéine à des phospholipides, et pour cela, on travaille sur les phases de transition des lipides, en fonction de la chaleur, en montant et descendant la température pour créer un lien avec la protéine », détaille Cyrille Tupin sur le thermocycling effectué en interne par Abionyx. Si, sur le papier, le procédé développé par Abionyx paraît robuste, l'entreprise a dû faire appel à des partenaires pour passer à l'échelle de production industrielle et rassembler les différentes étapes de production dans l'Hexagone. Jusqu'en 2019, l'upstream était réalisé à l'étranger et le downstream par Novasep, à Pompey. « C'est le choix que j'ai fait, en 2019, de relocaliser en France, avec l'idée derrière qu'on avait un procédé très éclaté sur plusieurs pays, et qu'il fallait que ce process innovant reste entre les mains de peu d'acteurs différents », précise Cyrille Tupin. Un mouvement « guidé par une idée simple, d'avoir à proximité la production pour suivre les transferts et les éventuels problèmes », complète-t-il. Un partenariat avec GTP Bioways Si Abionyx a eu des discussions avec quelques grands noms de la sous-traitance, en Allemagne ou en Suisse, c'est avec la jeune CDMO GTP Bioways qu'elle aura trouvé son bonheur. « Alain Sainsot qui dirige GTP Bioways venait de racheter le site Pierre Fabre de Saint-Julien-en-Genevois. Ils étaient à la recherche de partenariats pour alimenter leur installation et nous avons fait ce choix humain de proximité ». Le dirigeant d'Abionyx décrit le partenariat, fructueux, comme « une rencontre d'entrepreneurs, avec une envie partagée de se lancer sur ce projet, sur ce défi de production ». Un aspect humain fondamental, alors que le produit paraissait dans une impasse clinique. La molécule sortant d'un échec sur le cardiovasculaire, au point de faire changer de nom la biotech, passée de Cerenis Therapeutics à Abionyx Pharma, pour symboliser son évolution. Une fois le partenariat noué, il faudra six à neuf mois pour réaliser le transfert de technologie sur le site savoyard. Un succès tel qu'Abionyx a également confié à GTP la dernière étape de son procédé, celle du remplissage. « Je voulais que GTP reprenne aussi cette partie-là. L'entreprise installait alors une ligne de mise en flaconnage entièrement robotisée et cette innovation m'a séduit. Cela répondait parfaitement à une problématique de contamination humaine que nous avons pu rencontrer par le passé », confie Cyrille Tupin. Fort d'un outil de production désormais stabilisé, Abionyx peut se projeter sur la montée en échelle qui pourrait accompagner la réussite de son candidat-médicament phare. D'autant plus que l'Apo-A1 bénéficie d'une stabilité longue du-

rée, portée à cinq ans, propre à faciliter la gestion de son approvisionnement. « Nous avons des stocks anciens et quand nous les avons testés, nous avons réalisé que le produit n'avait pas bougé. Cette stabilité est quelque chose d'assez exceptionnel dans le monde de la pharmacie. Cela nous permet de faire des stocks, de gérer nos approvisionnements, un avantage certain dans le contexte actuel », se félicite Cyrille Tupin. Avec ce savoir-faire acquis dans la bioproduction de l'apolipoprotéine, Abionyx pourrait-il en partie monnayer cette expertise ? Son dirigeant en est convaincu. « Nous avons déjà discuté avec GTP d'augmentation de capacités et nous sommes tout à fait ouverts à des partenariats. Nous avons les droits pour produire et nous sommes les seuls au monde à fabriquer la protéine de façon recombinante. » Une première mondiale qui pourrait servir d'exemple, alors que la France ambitionne de produire une vingtaine de biomédicaments sur son sol, à l'horizon 2030. Pour Abionyx, si la production est déjà relocalisée, reste l'étape la plus importante, parvenir à acheminer son produit sur le marché.

