



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

VEILLE SCIENTIFIQUE

LETTRE n° 10

éditée sous l'égide de la Commission Prospective scientifique et Programmation

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique ainsi que dans le domaine de l'environnement/santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-up ou Biotechs impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation	2
Innovations scientifiques & thérapeutiques	2
1. Une kinase impliquée dans les migraines (F)	2
2. La bitopertine (ou RG1678), bientôt dans le traitement de la schizophrénie ? (C)	3
3. Mycobacterium ulcerans et les ulcères de Buruli (F)	3
4. Un nouvel accès pour des cellules souches embryonnaires (F)	4
5. Le bexarotène, finalement sans effet sur la maladie d'Alzheimer (C)	4
6. La dendrogénine A, un dérivé du cholestérol, une nouvelle arme contre le cancer ? (F)	5
7. Le lambrolizumab pour le traitement du mélanome (C)	6
8. Questions / Réponses à propos de l'antibiorésistance (F)	6
9. Deux anti-infectieux revisités (F)	7
10. Une phase III positive pour l'antiasthmatique, tiotropium (C)	8
11. Échec en phase III de l'anti Alzheimer, Gammagard de Baxter International	8
Santé et Environnement	8
12. Principe pharmacologique et pratique clinique pour accompagner l'abstinence des fumeurs	8
13. Cannabis bientôt autorisé en France à des fins thérapeutiques ?	9
Entreprises et Biotechs dans le domaine de la Santé	9
CELLECTIS, ERYTECH	9
NEOVACS & EYETECHCARE	10

DES GÉNÉRALITÉS SUR L'INNOVATION

- **Le 10^{ème} appel IMI (médicaments innovants) sera lancé en septembre 2013**

Retrouvez les thématiques proposées pour les prochains appels sur le site IMI : (1) Influenza vaccines ; (2) Drug-drug combinations ; (3) Emerging technology for pharmacovigilance ; (4) Developing an aetiology-based taxonomy for respiratory disease with a focus on chronic obstructive pulmonary disease.

Source : <http://www.imi.europa.eu/content/futuretopics>

- **Réunion d'information et de mobilisation sur le programme EDCTP2**

Dans le cadre de la préparation des équipes françaises à participer à l'EDCTP2 ("European Developing Countries Clinical Trials Partnership", plateforme européenne pour les essais cliniques pour les maladies liées à la pauvreté comme la tuberculose, le HIV, la malaria et les maladies infectieuses négligées), le MESR a organisé une réunion d'information et de mobilisation le 24 juin 2013.

Source : <http://www.eurosfair.pr.fr/news/cons>

- **Big data**

L'inspecteur général des affaires sociales devrait remettre un rapport sur l'accès aux soins à la ministre de la Santé, Marisol TOURAINE. L'objectif est de proposer la mise en place d'un dispositif d'accès et d'utilisation des bases de données médico-administratives dans des conditions fiables et sécurisées. Cela permettrait aux autorités sanitaires, aux chercheurs et aux industriels de réaliser des études et de suivre l'impact des comportements sanitaires en termes de santé publique. Pourquoi ? Quelques années plus tôt, la majorité des données de santé étaient regroupées dans nos dossiers médicaux : des petites quantités de données, légères, présentes dans de simples dossiers Word. Les nouvelles technologies ont provoqué une accélération dans la création de données. À titre d'exemples, les images qui deviennent omniprésentes avec la radiologie, les scanners, et les IRM.

Source : L'usine nouvelle n° 3329 du 2 mai 2013

- **Coup de pouce pour les biothérapies**

C'est une première en Europe, et sans doute aussi dans le monde. Un fonds d'amorçage de 50 millions d'euros dédié aux biothérapies innovantes et aux maladies rares a été lancé mardi 21 mai 2013. Géré par CDC Entreprises (la future entité de BPI France), il est financé à hauteur de 30 millions d'euros par l'association AFM-Téléthon, et 20 millions par le Fonds National d'Amorçage dans le cadre des Investissements d'Avenir. Laurence TIENNOT-HERMENT, la présidente de l'Association Française contre les myopathies, espérait rassembler 120 millions d'euros, la somme jugée nécessaire pour soutenir durant cinq ans l'industrialisation de la quinzaine de projets matures identifiés dans les laboratoires de l'association (rassemblés dans l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares) ou chez ses partenaires de recherche académiques.

Source : www.afm-telethon.fr > *Actualité*

INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THÉRAPEUTIQUES

1. *Une kinase impliquée dans les migraines*

Trouver une cause génétique à certains cas de migraine serait un grand pas dans la compréhension des mécanismes moléculaires en jeu. Sachant que 20 à 30 % de la population américaine souffrent de cette affection neurologique, l'enjeu est de taille. C'est ainsi que des chercheurs répartis sur le territoire américain - sur les sites de Los Angeles et de San Francisco de l'Université de Californie, à l'Université de l'Utah à Salt Lake City et à l'Université Brigham Young de Provo (Utah) - se sont associés pour étudier des familles de migraineux. Grâce à deux familles dont plusieurs membres souffrent de migraines avec aura [un ensemble d'anomalies visuelles, sensorielles ou du langage précédant les céphalées, associées à des troubles du sommeil], les

chercheurs ont identifié deux mutations non-sens distinctes - une par famille - dans le gène codant la kinase Iδ. Cette sérine thréonine kinase ubiquitaire liée à l'horloge circadienne est impliquée dans d'autres signalisations cérébrales. *In vitro*, ces deux mutations réduisent l'activité enzymatique. Des souris, exprimant un des mutants de la kinase Iδ, se distinguent par un abaissement du seuil de la douleur induite par un agent déclenchant les céphalées. Les ondes cérébrales des animaux dessinent un schéma modifié qui pourrait révéler la trace physiologique d'une intensification des auras. Enfin, les astrocytes de ces souris présentent une augmentation de la signalisation calcique. La physiologie des animaux portant la mutation ressemble donc beaucoup à celle des humains souffrant de migraines.

L'ensemble de ces arguments ouvre un nouveau champ d'exploration. Il s'agit de confirmer l'implication de la kinase Iδ et d'élucider comment la diminution de son activité enzymatique contribue aux migraines. L'enzyme pourrait ainsi être à l'origine d'une grande avancée dans l'élucidation des mécanismes pathogènes. Et si ces résultats sont confirmés par d'autres études, elle deviendra une cible pour l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Source : Casein kinase Iδ mutations in familial migraine and advanced sleep phase
Brennan K.-C. *et al.*, *Sci Transl Med* 2013; 183 (5): 183ra56 [doi: 10.1126/scitranslmed.3005784]

2. La bitopertine (ou RG1678), bientôt dans le traitement de la schizophrénie ?

La schizophrénie touche 1 adulte sur 100, soit environ 600 000 personnes en France et 26 millions dans le monde. C'est la maladie mentale chronique la plus fréquente. Les maladies mentales comme la schizophrénie abrègent de 25 ans l'espérance de vie des personnes qui en sont atteintes, le risque de suicide étant particulièrement élevé.

Les traitements actuels ciblent en 1^{er} lieu les *symptômes dits positifs* - idées délirantes, hallucinations - qui représentent potentiellement un danger pour le patient et son entourage. Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique des *symptômes négatifs* de la schizophrénie qui se manifestent chez plus de la moitié des patients schizophrènes (apathie, incapacité à ressentir du plaisir dans les activités du quotidien, absence d'émotions et déficit de vie sociale).

Roche co-développe avec Chugai une nouvelle molécule, la bitopertine. Il s'agit d'un inhibiteur du transport de la glycine (GlyT1) augmentant ainsi le taux de cette glycine en inhibant sa recapture. Sachant que la glycine agit comme co-agoniste du glutamate au niveau des récepteurs au NMDA, et que le dysfonctionnement de ces derniers joue un rôle clef dans la pathogenèse de la schizophrénie, cette approche représente une approche rationnelle pour traiter la schizophrénie. La preuve du concept a été apportée lors des essais de phase II, la bitopertine étant administrée oralement à la dose de 10 mg ou 20 mg une fois par jour pendant 56 semaines.

Ce composé qui agit également sur les symptômes négatifs et cognitifs, est actuellement en études de phase III.

Sources : - Glycine reuptake inhibitor RG1678: a pharmacologic characterization of an investigational agent for the treatment of schizophrenia, Alberati D. *et al.*, *Neuropharmacology* 2012; 62 (2): 1152-61 [doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.11.008. Epub 2011 Nov 27]
- Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Predict Single- and Multiple-Dose Human Pharmacokinetics of Bitopertin
Parrott N. *et al.*, *Clin Pharmacokinetics* 2013; avril 17 [Epub ahead of print]

3. *Mycobacterium ulcerans* et les ulcères de Buruli

L'ulcère de Buruli est une maladie cutanée des régions tropicales due à l'infection par *Mycobacterium ulcerans*. Les bactéries, vraisemblablement inoculées par un insecte piqueur, prolifèrent localement pour provoquer l'érosion de la peau et la formation de plaies ouvertes chroniques couvrant parfois des membres entiers. L'ulcère de Buruli tue rarement mais son incidence croît de manière préoccupante en Afrique de l'Ouest depuis les années 1980, où il frappe des populations rurales défavorisées, leur imposant son fardeau de morbidité et d'ostracisme.

On savait que la destruction des tissus cutanés était due à une molécule lipidique originale, appelée mycolactone, qui est abondamment produite par les bacilles. Les équipes de Caroline DEMANGEL à l'Institut

Pasteur à Paris et de Marie-France CARLIER, au CNRS de Gif-sur-Yvette ont permis d'identifier son mécanisme d'action et ses cibles à l'échelle moléculaire.

En collaboration avec d'autres groupes de l'Institut Pasteur et des Universités de Bâle et de Cambridge, elles ont démontré que la mycolactone diffusait dans les cellules épithéliales pour déréguler la synthèse du squelette cellulaire, dit « cytosquelette » formé par des filaments d'actine. Or, cette charpente très dynamique est essentielle pour maintenir la jonction des cellules de l'épiderme entre elles, ainsi que leur migration coordonnée en cas de blessure. En activant de manière incontrôlée la synthèse de ce cytosquelette, la mycolactone compromet donc à la fois la cohésion des tissus cutanés et leur potentiel de cicatrisation.

Les traitements actuels contre l'ulcère de Buruli, basés sur une lourde antibiothérapie parfois couplée à une chirurgie d'excision des lésions, sont inadaptés aux conditions de terrain. Bloquer l'action ulcérate de la mycolactone permettrait certainement de les alléger, voire de les éviter. L'identification des cibles moléculaires de la mycolactone, les protéines de la famille Wiskott-Aldrich, permet d'aborder la recherche d'inhibiteurs fonctionnels de cette toxine, qui constitueront peut-être les outils thérapeutiques de demain.

Sources : Communiqué de presse du CNRS, Paris 18 mars 2013 :

http://www2.cnrs.fr/sites/communiqu/fichier/2013_03_18_cp_ulcere_buruli.pdf

Mycolactone activation of Wiskott-Aldrich syndrome proteins underpins Buruli ulcer formation
Guenin-Macé L. *et al.*, *J Clin Invest.* 2013; March 15

4. *Un nouvel accès pour des cellules souches embryonnaires*

Pour la première fois, des chercheurs ont réussi à produire des cellules souches embryonnaires humaines par transfert d'un noyau de cellule somatique.

Des chercheurs de l'Université des sciences et de la santé et du Centre national de recherche sur le primate de l'Oregon ont démontré la faisabilité d'un clonage à visée thérapeutique chez l'Homme. La même équipe avait réussi cette délicate opération en 2007 sur un modèle de singe. Mais depuis, de très nombreux laboratoires se sont cassés les dents pour transférer cette approche à l'espèce humaine. Les causes de cet échec ? Une anomalie du développement des embryons produits, incapables de se diviser au-delà du stade de huit cellules. Les biologistes américains ont surpassé ces obstacles en identifiant les événements critiques responsables de l'arrêt des divisions de l'embryon : l'extraction du fuseau de division, la fusion avec la cellule donneuse et enfin l'activation du cytoplasme. Il semblerait en effet que certaines activités kinase présentes dans le cytoplasme de l'ovocyte receveur soient cruciales pour relancer le développement de l'embryon. En appliquant la technique à des ovocytes de très haute qualité, il a été possible d'obtenir des lignées de cellules souches embryonnaires dont le génome nucléaire est strictement identique à celui des fibroblastes, les cellules somatiques dans lesquelles les noyaux ont été prélevés. Les premiers tests montrent que les cellules souches ainsi dérivées sont compatibles avec une utilisation à visée thérapeutique. Si cette expérience s'avère reproductible par d'autres équipes, il sera bientôt possible de proposer des thérapies s'appuyant sur des cellules souches embryonnaires issues du patient. Ce progrès technique permettra de s'affranchir des complications liées à l'instabilité des cellules souches pluripotentes induites et ouvrira de nouveaux champs médicaux en particulier dans les traitements des maladies dégénératives ou dans le cadre de la médecine personnalisée.

Source : Human Embryonic Stem Cells Derived by Somatic Cell Nuclear Transfer

Tachibana M. *et al.*, *Cell* 2013; May 15 [doi:pii: S0092-8674(13)00571-0. 10.1016/j.cell.2013.05.006. Epub ahead of print]

5. *Le bexarotène, sans effet sur la maladie d'Alzheimer ?*

Un an après la parution d'une étude américaine¹ qui montrait, chez la souris, les effets positifs d'un traitement anticancéreux, en l'occurrence le bexarotène, pour lutter contre la maladie d'Alzheimer (cf. lettre n° 3), les conclusions de cette étude sont remises en cause par quatre équipes de chercheurs dans la dernière édition de la revue *Science*. Ainsi, en février 2012, Gary LANDRETH et ses collaborateurs de la Case Western Reserve University School of Medicine, dans l'Ohio, annonçaient dans la revue *Science* avoir peut être découvert un « médicament miracle » qui pourrait inverser l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Après avoir administré, à des souris génétiquement modifiées pour reproduire les effets de cette maladie neurodégénérative, du

bexarotène, un agoniste des récepteurs rétinoïdes X, ces chercheurs avaient constaté non seulement la disparition de près de 75 % des plaques de bêta-amyloïde, principales caractéristiques pathologiques de la maladie d'Alzheimer, mais aussi une inversion des principaux symptômes de cette affection, comme la perte de mémoire. Le plus extraordinaire c'est que les effets du médicament se faisaient ressentir 72 heures après la première prise.

Récemment, quatre équipes de chercheurs² se sont intéressées à l'effet miraculeux du bexarotène espérant développer rapidement une stratégie thérapeutique pour améliorer la qualité de vie des patients Alzheimer et pourquoi pas les guérir. Malheureusement, aucun des scientifiques n'a réussi à confirmer que cet anticancéreux permettait de restaurer rapidement les fonctions cérébrales normales de souris de laboratoire atteintes d'une affection similaire à Alzheimer.

Trois des équipes n'ont constaté aucune amélioration de l'état de santé des rongeurs, et quant à la quatrième, elle n'a pas réussi à démontrer que les faibles effets observés étaient dus à l'action du bexarotène. Suite à l'impossibilité de reproduire les résultats obtenus par Gary LANDRETH, les différents chercheurs ont souhaité publier leur propres travaux³ dans la revue *Science* afin de mettre en garde les médecins souhaitant prescrire cet anticancéreux à leurs patients atteints d'Alzheimer...

Sources :

1. ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models
Cramer P.-E. *et al.*, *Science* 2012; 335 (6075):1503-6 [doi: 10.1126/science.1217697. Epub 2012 Feb 9]
2. *In vivo* measurement of apolipoprotein E from the brain interstitial fluid using microdialysis
Ulrich J.-D. *et al.*, *Molecular Neurodegener* 2013; Apr 19; 8:13 [doi: 10.1186/1750-1326-8-13]
3. Response to comments on "ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models", Landreth G.-E. *et al.*, *Science* 2013; May 24; 340 (6135): 924-g [doi: 10.1126/science.1234114]

6. La dendrogénine A, un dérivé du cholestérol, une nouvelle arme contre le cancer ?

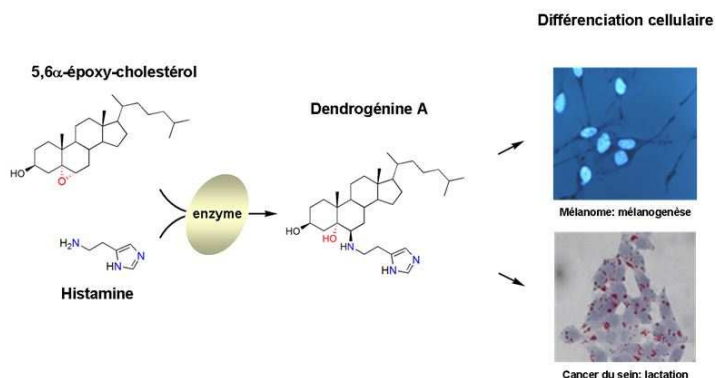
La dendrogénine A ou DDA, un dérivé du cholestérol (cf. formule ci-dessous) qui résulte de la condensation d'un noyau imidazole sur un époxyde du cholestérol, est développé par l'équipe toulousaine de Marc POIROT.

Le cholestérol est impliqué dans diverses pathologies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et dans le cancer. Les connaissances actuelles laissent supposer un rôle négatif du cholestérol sur les cancers principalement pour deux raisons. D'une part, le cholestérol est un précurseur des androgènes et des œstrogènes qui sont tous deux associés au développement des cancers dit « hormono-dépendants ». D'autre part, la voie de synthèse du cholestérol (qui comporte plus de 20 étapes différentes) conduit à l'activation de gènes pro-tumoraux.

Le blocage en amont de la voie de biosynthèse du cholestérol par des inhibiteurs tels que les statines aurait dû conduire à une protection contre la survenue de cancer voire à une efficacité anticancéreuse, ce qui n'a pas été confirmé par des études cliniques impliquant de très larges cohortes de patients. Ceci suggère une complexité plus importante de son métabolisme.

La dendrogénine A ou DDA qui existe à l'état naturel dans l'organisme (tissus et cellules) a attiré l'attention de Marc POIROT car elle est absente des cellules tumorales et beaucoup plus rare (5 fois) dans les tumeurs du sein, par exemple. Il y aurait dérégulation de son métabolisme durant la carcinogenèse.

Les auteurs ont montré que cette molécule est un inhibiteur sélectif d'une enzyme qui ouvre l'époxyde 5,6 du cholestérol.



Les chercheurs de ce groupe ont tenté de restaurer la déficience de la DDA dans des tumeurs implantées chez les animaux. Chez ces derniers, l'administration de la DDA conduit à un contrôle de la prolifération tumorale et prolonge leur vie. Pour les chercheurs, cette découverte est importante car elle constitue la preuve de l'existence

d'une nouvelle voie métabolique chez l'Homme, à la croisée entre le métabolisme du cholestérol et celui de l'histamine, mais également parce que la DDA, grâce à ses propriétés anticancéreuses, pourrait être utilisée pour le traitement de différents cancers.

Source : Dendrogenin A arises from cholesterol and histamine metabolism and shows cell differentiation and anti-tumour properties, de Medina P. *et al. Nat Commun* 2013; 4: 1840 - & <http://www.hal.inserm.fr/inserm-00823974>

7. Le lambrolizumab, bientôt un nouveau traitement du mélanome ?

Une nouvelle stratégie thérapeutique fondée sur l'immunothérapie permettrait de réduire d'au moins 38 % la taille des tumeurs chez des patients atteints d'un mélanome avancé. Présentés à Chicago à l'occasion de la Conférence annuelle de l'American Society of Clinical oncology (ASCO, 31 mai-4 juin 2013), les résultats de cette étude viennent d'être publiés sur le site du *New England Journal of Medicine*.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de personnes atteintes double à peu près tous les 10 ans. En France, en 2011, selon les données fournies par l'Institut national du cancer (INCa), 9 780 nouveaux cas ont été diagnostiqués, et un peu plus de 1 620 patients sont décédés des suites de cette maladie. Si, à un stade précoce, le pronostic vital n'est que peu engagé, la chirurgie donnant de bons résultats, lorsque le mélanome passe au stade métastatique (20 % des cas), la survie du patient est malheureusement faible.

Ce nouveau médicament viendrait renforcer l'arsenal thérapeutique dans ce domaine. Rappelons qu'ont été récemment mis sur le marché, le vémurafénib ou Zelboraf[®], efficace chez plus de 50 % des patients souffrant d'un mélanome métastatique avec la mutation BRAF V600E, et l'ipilimumab, ou Yervoy[®], un anticorps monoclonal injecté par voie IV, dont le mécanisme d'action repose sur l'activation du système immunitaire.

Dans ce même contexte, les travaux des chercheurs des laboratoires de recherche de Merck ont conduit à la mise au point d'un anticorps, le lambrolizumab, qui permettrait de lutter efficacement contre le mélanome avancé. Ce traitement permet d'inhiber une protéine, connue sous le nom PD-1, et dont la principale propriété est de permettre aux cellules tumorales d'échapper au système immunitaire. Programmed cell death protein 1 également connue sous le nom de PD-1 est une protéine codée chez l'Homme par le gène *PDCDI* ou CD279.

Les résultats des premiers essais cliniques ayant inclus 135 patients souffrant d'un mélanome avancé entre décembre 2011 et septembre 2012, ont montré que ce traitement par immunothérapie (administration IV à la dose de 10 mg/kg toutes les deux à trois semaines ou 2 mg/kg toutes les trois semaines avec évaluation après 12 semaines de traitement) permettrait de réduire la taille de la tumeur de plus de 38 % en moyenne. Les principaux effets secondaires sont liés à la fatigue, l'asthénie, la fièvre, les maux de tête ... et plus rarement, des rashes et prurits.

Source : Safety and tumor responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma
Hamid O. *et al.*, *N Engl J Med* 2013; 369 (2): 134-44 [doi: 10.1056/NEJMoa1305133]

8. Questions / Réponses à propos de l'antibiorésistance

Cette revue qui s'articule en huit paragraphes à l'intérêt de poser les questions fondamentales concernant la résistance aux antibiotiques. Ces huit questions sont les suivantes :

1. Qu'elle est la base du succès des antibiotiques et qu'elles sont les causes de la résistance à ceux-ci ?
2. Le problème de cette résistance s'est-il aggravé au fil des années ?
3. Qu'elles sont les origines de cette résistance ?
4. Pourquoi si peu de nouveaux produits, aujourd'hui ?
5. Pourquoi la chimie a-t-elle conduit à si peu de produits en ce domaine ?
6. Les produits naturels restent-ils les meilleurs ?
7. Y-a-il quelque chose à faire pour ralentir l'émergence de résistance ?
8. Quel est le futur en ce domaine ?

L'auteur estime que nous sommes à une époque formidable pour la recherche fondamentale dans ce domaine, grâce au séquençage rapide du génome, grâce à la connaissance de la biosynthèse des produits naturels, grâce également à une meilleure connaissance des propriétés physiques que doit posséder tout nouvel antibiotique ;

Les nouveautés pourraient également venir d'une meilleure connaissance du mécanisme d'action ou de l'origine des toxicités secondaires de médicaments déjà sur le marché. Les deux exemples qui vont suivre : les sulfamides antibactériens et en sont une parfaite illustration.

Source : Q&A : Antibiotic resistance : where does it come from and what can we do about it ?
Wright G.-D., *BMC Biology* 2010; 8: 123 [doi: 10.1186/1741-7007-11-51]

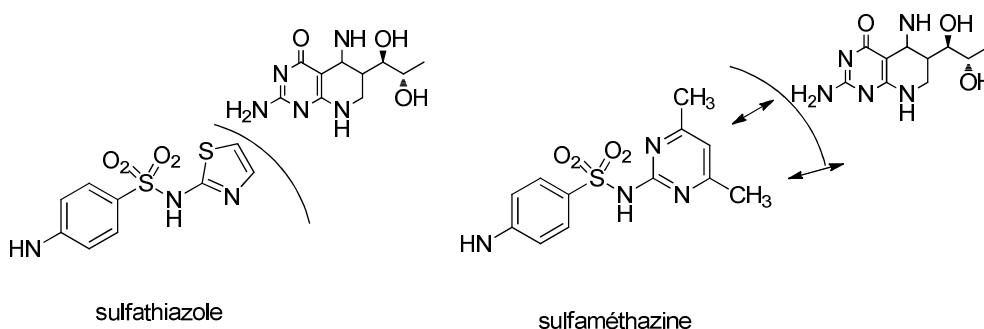
9. Deux anti-infectieux revisités

Bien que les antibactériens sulfonamides (ex. sulfaméthoxazole ou Bactrim[®], sulfaméthizole ou Rufol[®]) aient été découverts voici plus de 80 ans, ce n'est que récemment que des chercheurs ont identifié la cause de leurs effets toxiques les plus sévères. Ces effets secondaires (maux de tête, nausées, vomissements et insomnies), associés à des problèmes de résistance, ont conduit à l'abandon d'un certain nombre d'entre eux. Toutefois parmi ceux-ci il en est, comme le sulfaméthoxazole qui continue à être prescrit pour soigner des infections microbiennes dues au *Pneumocystis pneumoniae*, par exemple.

Le groupe dirigé par Kai JOHNSON de l'école polytechnique de Lausanne a trouvé que le groupe sulfonyl lié à la fonction amine, (partie que l'on retrouve dans tous les composés de cette classe) avait la propriété de se lier au site actif d'une enzyme, la sépiaptérine réductase. Cette enzyme est impliquée dans la biosynthèse de la tétrahydrobioptérine, composé agissant comme un cofacteur dans la synthèse du monoxyde d'azote mais qui est également essentiel dans la conversion de la phénylalanine en tyrosine grâce à l'enzyme phénylalanine-4-hydroxylase ; la conversion de la tyrosine en lévodopa grâce à l'enzyme tyrosine hydroxylase ; et la conversion du tryptophane en 5-hydroxytryptophane *via* la tryptophane hydroxylase.

Par leur interaction avec la sépiaptérine réductase, les sulfamides bloqueraient tous ces processus provoquant ainsi des désordres neurologiques. A l'appui de cette hypothèse, les auteurs font remarquer que l'un de ces sulfamides, la sulfaméthazine, ne provoque aucun de ces effets secondaires. Les deux groupes méthyle présents sur l'hétérocycle empêchant cette interaction par un effet stérique.

Ceci pourrait conduire, soit à une conception rationnelle de nouveaux sulfamides, soit à une amélioration des traitements à base des sulfamides préexistants en leur associant des substitués de neurotransmetteurs.



La pyridomycine est un antibiotique naturel qui a été découvert en 1953 par des chercheurs japonais. Au départ largement utilisé, il a ensuite été abandonné après la découverte de l'isoniazide qui a rapidement prouvé son efficacité contre la tuberculose.

Selon une publication récente, la pyridomycine pourrait revenir sur le devant de la scène. Grâce à des essais *in vitro* et une étude pré-clinique, des chercheurs de Lausanne, dont les travaux sont publiés dans la revue *EMBO Molecular Medicine*, ont montré que la pyridomycine, extraite d'une bactérie contenue dans le sol, parvenait à éliminer le bacille de Koch en inhibant une enzyme vitale, comme c'est le cas pour d'autres antibiotiques. " *Mais elle le fait d'une façon suffisamment différente pour parvenir à combattre même les souches résistantes aux antibiotiques courants - notamment celles qui ont récemment touché la Russie, l'Afrique du sud et le nord de l'Amérique -* ", souligne Stewart COLE, directeur du Global Health Institute à l'École polytechnique fédérale de Lausanne, qui a coordonné les travaux. Concrètement, la pyridomycine s'attaque à l'acide mycolique, un lipide contenu dans la paroi de la bactérie, mais pas par la même voie que celle utilisée par l'isoniazide, ce qui lui permet d'éliminer également les bactéries résistantes à cet antibiotique.

- Sources : 1. Tetrahydrobiopterin Biosynthesis as an Off-Target of Sulfa Drugs
Hirohito Haruki *et al.*, *Science* 2013; 340: 987 [doi: 10.1126/science.1232972]
2. Towards a new tuberculosis drug : Pyridomycin - nature's isoniazid
Sala C., Neres J., Pojer F. *et al.*, *EMBO Mol Med* 2012; 4: 1-11

10. Une phase III positive pour l'antiasthmatique tiotropium

Succès des essais de phase III du bronchodilatateur tiotropium (SPIRIVA 18 µg, poudre pour inhalation) qui est destiné à être utilisé une fois par jour pour le soulagement de longue durée de symptômes comme une gêne respiratoire et une respiration sifflante associées à une affection pulmonaire désignée bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui regroupe la bronchite chronique et l'emphysème. Comparativement au placebo et à un traitement standard à base de corticostéroïdes et d'agonistes à effets retards β_2 , ce médicament provoque un espacement des crises. Cet essai de phase III dénommé PrimoTinA-asthma comprenait deux groupes de patients (au total 456) âgés de 18 à 75 ans avec un passé d'asthmatique d'au moins cinq ans, des fumeurs et des non-fumeurs. Il est délivré au moyen de l'inhalateur RespiMat® SoftMist™ qui se caractérise par l'émission d'un nuage de principe actif sous forme de brumisat lent et prolongé, permettant un dépôt pulmonaire plus important et reproductible.

Source : Tiotropium bromide. A review of its use as maintenance therapy in patients with COPD
Keam S.-J., Keating G.-M., *Treat Respir Med.* 2004; 3 (4): 247-68

11. Une phase III négative pour le Gammagard dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Le Gammagard, est un traitement à base d'immunoglobulines humaines, utilisées sous forme concentrée lyophilisée d'immunoglobulines G (IgG) ultrapurifiées, préparé à partir d'un large pool de plasma humain. Destiné à être injecté par voie intraveineuse [Ig IV], il s'agit essentiellement d'un traitement de substitution des déficits immunitaires tels que les agammaglobulinémies congénitales, l'hypogammaglobulinémie à expression variable, le syndrome de Wiskott-Aldrich et les déficits immunitaires combinés sévères.

En 2012, un traitement par le Gammagard avait stabilisé la maladie d'Alzheimer, pendant trois ans, chez quatre malades traités avec la plus forte dose de ce médicament^{1,2}. Toutefois, le 9 mai 2013, le laboratoire Baxter a annoncé la fin de l'étude clinique du Gammagard dans le traitement de cette pathologie. Selon un communiqué de Baxter³, sur les 390 patients enrôlés, certains participants ayant une forme modérée de la maladie et ceux ayant une mutation génétique accroissant le risque d'Alzheimer qui ont pris la dose la plus forte, ont semblé enregistrer des effets positifs mais leur nombre est trop faible pour que ces résultats soient concluants.

Sources :

1. Naturally occurring autoantibodies against β -Amyloid
Bach J.-P. & Dodel R., *Adv Exp Med Biol.* 2012; 750: 91-9 [doi: 10.1007/978-1-4614-3461-0_7]
2. Naturally occurring antibodies as therapeutics for neurologic disease: can human monoclonal IgMs replace the limited resource IVIG?
Warrington A.-E. *et al.*, *Adv Exp Med Biol.* 2012; 750: 44-55 [doi: 10.1007/978-1-4614-3461-0_4]
3. www.baxter.ca/fr/salle_de_presse/communiqués_de.../09_20_10.html

SANTÉ & ENVIRONNEMENT

12. Principe pharmacologique et pratique clinique pour accompagner l'abstinence des fumeurs

Les stratégies destinées à aider au sevrage tabagique sont d'ordre multiple, psychologiques et pharmacologiques. Trois médicaments sont actuellement indiqués en traitement de première intention : la nicotine de substitution, le bupropion et la varénicline. Comparativement à un placebo, l'efficacité de ces trois traitements varie d'un facteur 2,27 (95 % CI 2,02 - 2,55) pour la varénicline, à 1,69 (95 % CI 1,53 - 1,85) pour le bupropion, et à 1,60 (95 % CI 1,53 - 1,68) pour toute forme de remplacement de la nicotine. En dépit de certaines controverses au regard de l'innocuité des bupropion et varenicline ou Champix, les agences de régulation estiment que le rapport bénéfice / risque est en faveur de leur utilisation. Il convient toutefois de surveiller les fumeurs accros pour éviter tout symptôme neuropsychiatrique. Les traitements de seconde ligne reposent sur la nortriptyline et la clonidine. Cette revue inclut également les composés en développement.

13. Cannabis bientôt autorisé en France à des fins thérapeutiques ?

La France vient de franchir un nouveau pas vers la légalisation du cannabis. Le décret autorisant la mise sur le marché de traitements contenant du cannabis vient d'être publié au *Journal officiel* (J.O.). Dès à présent, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) peut étudier légalement les dossiers des médicaments ayant comme molécule active des dérivés de ce produit stupéfiant. C'est d'ailleurs le cas du Sativex[®] des laboratoires Bayer. Déjà disponible dans plusieurs pays européens, dont l'Allemagne et le Royaume-Uni, ce traitement est un spray buccal à base de cannabis concentré, qui aide certains patients atteints de sclérose en plaques à supporter leur état. La publication de ce décret au J.O. va permettre aux autorités sanitaires françaises de se prononcer enfin sur une possible autorisation de mise sur le marché (AMM).

D'autres médicaments tels que le dronabinol ou Marinol[®] (le delta-9 tétrahydrocannabinol) devraient aussi profiter de ce décret. Ce produit est administré dans d'autres pays voisins pour aider certains patients, infectés par le VIH, à retrouver l'appétit.

Attendue par de nombreux malades qui espèrent, grâce à ce type de traitements à base de cannabis, voir enfin disparaître certaines douleurs et contractures sévères, résistantes à d'autres médicaments déjà existants, cette décision est, pour certains, un pas de plus vers la légalisation du cannabis en France ...

Sources : - Information hospitalière c/o Lavoisier en date du 9 juin 2013
- cf. Lettre n° 8 Création d'un groupe de travail sur le cannabis thérapeutique

ENTREPRISES & BIOTECHS DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

- **CELLECTIS**

La biotech française propose, via sa filiale Cellectis biosearch, une nouvelle gamme de lignées cellulaires Vizucell, conçues spécialement pour l'imagerie.

Cellectis élargit son offre de produits. Sa filiale commerciale, Cellectis biosearch, a lancé la gamme Vizucell de lignées cellulaires dédiées à l'imagerie, un outil d'aide à l'analyse des processus cellulaires. Vizucell propose des lignées fréquemment utilisées en biologie cellulaire : HeLa - cellules humaines du col du cancer de l'utérus - et U-2 OS - cellules humaines d'ostéosarcome -. Elle se décline en différents marquages fluorescents sur des protéines du cytosquelette (tubuline et/ou actine). Transformées par la technologie Talen[™], dont Cellectis est propriétaire, ces cellules conservent les séquences endogènes des protéines marquées et des promoteurs. Cellectis Biosearch assure que cette stratégie garantit une expression stable des protéines du cytosquelette et donne accès à des processus biologiques plus proches de ceux observés dans des modèles *in vivo*.

Ces cellules se développent en culture monocouche ce qui, associé au marquage fluorescent, améliore la qualité des images. Cellectis biosearch promet même « une visualisation sans ambiguïté du cytosquelette et des organites ». Vizucell a vocation à intégrer les laboratoires de recherche pour soutenir des travaux de biologie cellulaire, de protéomique et de génomique.

Source : <http://www.cellectis.com/fr/presse/communiqués-de-presse/2013/cellectis-biosearch-lance-les-lignes-cellulaires-vizucell-dedie>

- **ERYTECH**

La biotech lyonnaise, qui développe des traitements oncologiques encapsulés dans des globules rouges, entre dans la cour des grandes.

Et une de plus ! ERYTECH s'apprête à rejoindre le club des biotechs françaises cotées en bourse. Depuis le 18 avril 2013, la société lyonnaise recueille les demandes de souscription. L'offre publique à prix ouvert s'achèvera le 29 avril pour fixer le prix de l'action le 30. L'objectif est de rassembler environ 15 millions d'euros (M€), chiffre qui pourra monter à 19,8 M€ en cas d'exercice de la clause d'extension - possibilité pour le vendeur

d'augmenter le nombre de titres émis jusqu'à 15 % - et de l'option de surallocation - procédure à l'initiative des banques afin de stabiliser le cours d'un titre en augmentant le volume émis à terme jusqu'à 15 % -. L'objectif de cette introduction sur Euronext n'est pas la recherche de financement rapide. Grâce à un partenariat commercial avec le groupe pharmaceutique italien Recordati - Orphan Europe, ERYTECH n'a pas une consommation annuelle de liquidité très importante, environ 6 M€ et possède déjà les fonds nécessaires pour l'année à venir. La biotech lyonnaise souhaite avant tout être visible et se positionner comme une future grande. Et ERYTECH peut faire la fière puisqu'elle dispose d'un produit très original, dans un marché d'environ 1 milliard d'euros : elle encapsule dans des globules rouges une protéine antitumorale, l'asparaginase, efficace dans les leucémies aiguës. L'idée est d'affamer les cellules tumorales en les privant d'asparagine libre. Déjà utilisée en clinique, cette stratégie a un inconvénient majeur : la forte toxicité de l'enzyme. Ce traitement est donc généralement réservé aux enfants, dont la résistance est meilleure que celle des adultes. En encapsulant l'asparaginase dans des globules rouges, ERYTECH propose une solution qui diminue la dangerosité du traitement tout en conservant son efficacité.

Les premiers résultats cliniques de ce système dénommé « Grasp » sur la leucémie lymphoblastique aiguë montrent un taux de rémission complète de 77 % chez les patients de plus de 55 ans à l'issue d'un cycle de traitement (deux transfusions), sans événement allergique majeur, principal risque du traitement par l'asparaginase. Dans ce groupe, la survie médiane passe de 8-10 mois à 16 mois, d'après les essais cliniques de phase II. La phase III est aujourd'hui lancée. Le recrutement devrait s'achever cet été. En vue : l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché européen pour la fin de 2015, suivie de son extension sur la leucémie aiguë myéloïde à l'horizon 2017. Bénéficiant du statut de médicament orphelin, Grasp profite d'une procédure d'évaluation simplifiée et d'une durée d'exclusivité à l'exploitation étendue.

Mais les avantages d'ERYTECH ne s'arrêtent pas là. En plus des partenariats commerciaux déjà signés avec Recordati-Orphan Europe et Teva, pour Israël, la biotech se prépare à négocier de nouvelles licences aux États-Unis, en Russie et au Moyen-Orient, tout en adaptant sa technologie aux tumeurs solides.

Source : <http://erytech.com/>

- **NEOVACS & EYETECHCARE**

La biotech NEOVACS, spécialisée dans la vaccination thérapeutique, *spin-off* de l'Université Pierre et Marie Curie a annoncé, le 12 mars, avoir finalement récolté 1 M€ de plus que ce qu'elle escomptait ! Outre ses investisseurs historiques, NEOVACS a bénéficié d'une forte participation d'investisseurs individuels, « *un signal fort de confiance* » pour Guy-Charles FANNEAU de la HORIE, son directeur général. « *Nous disposons à présent des moyens nécessaires pour mettre en place l'étude d'efficacité clinique de notre vaccin thérapeutique TNF-Kinoïde et ainsi valider notre approche innovante et différenciée dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires.* »

Le même jour, une autre entreprise medtech, EYETECHCARE, a annoncé avoir bouclé un troisième tour de table qui lui a rapporté pas moins de 10 M€. Grâce à cette rentrée d'argent, la medtech rhodanienne, qui développe des dispositifs médicaux thérapeutiques ophtalmologiques non invasifs basés sur l'utilisation des ultrasons pour lutter contre le glaucome, entend finaliser les études cliniques sur son dispositif EyeOP1, déjà commercialisé en Europe depuis fin 2012 après l'obtention du marquage CE en mai 2011. « *Grâce à ces fonds, nous allons pouvoir consolider notre présence commerciale en Europe et préparer notre arrivée sur le marché américain* », indique Fabrice ROMANO, directeur général d'EYETECHCARE. Car c'est bien là l'ambition de la jeune entreprise fondée en 2008 : si les résultats de l'étude seront publiés en 2014, EYETECHCARE compte bien déposer, avant la fin de l'année 2013, une notification préalable à la mise sur le marché à la FDA.

Sources : - <http://www.neovacs.fr/>
- <http://www.eyetechcare.com/fr/>