



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° 11

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-ups 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	3
1. <i>Dengue : un vaccin pour demain (P)</i>	3
2. <i>Un diagnostic précoce de l'autisme (F)</i>	3
3. <i>Une bactérie radioactive contre le cancer du pancréas (F)</i>	4
4. <i>La bétatrophine : une hormone contre le diabète (F)</i>	4
5. <i>Résolution de la structure du récepteur des folates (F)</i>	5
6. <i>La biologie synthétique pour produire des acides gras, type oméga 3 (F)</i>	5
7. <i>Accès aisé aux phénols (F)</i>	6
8. <i>La structure de la toxine de la souche typhique de Salmonella élucidée (F)</i>	6
9. <i>Bientôt un vaccin et un nouveau médicament contre la malaria ? (C)</i>	6
10. <i>Un vaccin antigrippe et bientôt un vaccin universel (C)</i>	7
Santé et environnement	8
11. <i>Le benzène : un facteur de risque des lymphomes</i>	8
12. <i>L'aristoloche : cancérigène</i>	8
13. <i>De l'acide isocyanhydrique dans les gaz d'échappement</i>	9
14. <i>Les bioplastiques : c'est aujourd'hui</i>	9
Biotechs dans le domaine de la Santé	9
<i>DIVERCHIM</i>	9
<i>EDELRIIS, SYNTH-INNOV</i>	10

DES GÉNÉRALITÉS SUR L'INNOVATION

• Les vecteurs de synthèse bretons certifiés qualité ISO 9001

Regroupés au sein de la plateforme SynNanoVect, des chimistes de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR), de l'Université de Brest, des biologistes de Brest et de l'Inserm de Rennes viennent d'obtenir la certification qualité ISO 9001.

Les médicaments du futur passent par de nouveaux outils comme les vecteurs synthétiques. SynNanoVect est une plateforme de production de ces vecteurs bioactifs destinés à la recherche et aux industriels. Ses domaines d'applications sont la biothérapie, la santé, les biotechnologies, l'agroalimentaire...

Après le renouvellement pour cinq ans de son label IBISA (*Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie* - 80 000 €) en 2011, SynNanoVect vient d'obtenir la certification qualité ISO 9001. C'est la seule plateforme en France dans le domaine des vecteurs synthétiques à avoir cette double reconnaissance.

Concrètement, les chercheurs conçoivent et synthétisent des vecteurs (nano-objets) efficaces aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* dans lesquels sont incorporés des principes actifs ou des gènes. Par exemple, dans le cas du traitement contre le cancer ou d'une thérapie génique (mucoviscidose), la vectorisation permet de cibler directement les cellules malades et d'éviter l'irradiation des cellules saines. D'où la nécessité d'une collaboration étroite entre chimistes et biologistes. Pour vérifier ensuite que les vecteurs atteignent bien leurs cibles, les chercheurs ont mis en place un couplage du gène « d'intérêt » avec un gène « rapporteur ». Grâce à la bioluminescence, ils peuvent ainsi les détecter et voir s'ils ont bien atteint leur objectif.

À Rennes, dans l'équipe COS (Chimie organique et supramoléculaire) de l'École nationale supérieure de Chimie, le groupe animé par le Professeur Thierry BENVENU, présente une spécificité. Ces chercheurs synthétisent des analogues de lipides membranaires d'organismes marins vivant dans des milieux extrêmes. Cela leur permet de former des liposomes beaucoup plus stables que ceux issus des organismes classiques. Avec ces liposomes, ils créent des nano-objets qui ont pour particularité d'être très résistants et d'assurer ainsi une bonne protection du principe actif jusqu'à sa cible.

Actuellement, SynNanoVect commercialise une dizaine de produits différents et les réalise en grande quantité pour d'autres équipes de recherche, des industriels de la pharmacie, des start-ups dans les biotechnologies, en France et en Europe.

Prochaine étape pour SynNanovect : intégrer les réseaux européens dans le cadre du programme Horizon 2020 (financements de l'Union européenne en matière de recherche et d'innovation).

Source : <http://www.info35.fr/viewarticle.php?art=3505>

• IAR et Genopole® : un partenariat axé sur les biotechs industrielles

Le *biocluster* d'Évry et le pôle de compétitivité à vocation mondiale Industries et agroressources (IAR) coopèrent pour le développement des biotechnologies blanches.

À l'occasion des 24 heures de l'IAR, Pierre TAMBOURIN, directeur général du *biocluster* Genopole®, et Dominique DUTARTRE, président du pôle IAR, ont signé, jeudi 4 juillet à Beauvais, un accord de partenariat visant exploiter et à développer les biotechnologies blanches pour :

- ✓ faciliter le transfert industriel de la recherche en biotechnologie,
- ✓ stimuler la bioéconomie,
- ✓ permettre le retour d'emplois de recherche, de conception et de production sur les territoires,
- ✓ réduire la dépendance de la France à l'égard des pays producteurs de pétrole.

Exploiter la complémentarité de Genopole® et de l'IAR

Avec ses laboratoires et bibliothèques de gènes, Genopole® trouve un prolongement intéressant dans les unités à taille pilote, voire industrielle, du pôle de compétitivité IAR qui permettent de valider et développer les preuves de concept au-delà de l'enceinte des laboratoires. À l'inverse, les unités industrielles de l'agro-industrie, de la

chimie verte pourront s'appuyer sur les expertises et la propriété intellectuelle développées dans les unités de recherche géopolitaines. Parce que les biotechnologies blanches sont indispensables à la valorisation des agroressources, Genopole[®] et IAR lient leurs activités afin de favoriser les échanges et mutualiser les outils permettant la constitution d'un *cluster* élargi couvrant les régions Champagne-Ardenne, Picardie et Île-de-France.

Pierre TAMBOURIN a déclaré : « *Les compétences que représente le pôle IAR via ses plateformes de démonstration sont exceptionnelles. Par ailleurs, notre expertise en biologie synthétique permettra de répondre à certaines problématiques que se posent les adhérents IAR.* »

Grâce à cet accord, industriels et scientifiques bénéficieront de l'expertise et du savoir-faire de Genopole[®] sur la bioproduction industrielle et l'ingénierie métabolique couplés à ceux du pôle IAR sur la connaissance de la ressource végétale et sa valorisation.

Dominique DUTARTRE s'est félicité de ce partenariat : « *Je suis convaincu que la fertilisation croisée qui résultera de nos échanges, désormais structurés, permettra une accélération des processus d'innovation vers les marchés.* »

Source : BIOFUTUR 12 juillet 2013

<http://www.biofutur.com/IAR-et-Genopole-un-partenariat-axe-biotechs-industrielles>

INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THÉRAPEUTIQUES.

1. *Dengue : un vaccin pour demain...*

Le vaccin contre la dengue est enfin une réalité (voir Lettre n° 3 § 9). Prêt depuis plusieurs mois, le site de Neuville-sur-Saône, dont la construction a été lancée en 2009, devrait ouvrir la chaîne de production de ce traitement préventif des laboratoires Sanofi Pasteur d'ici la fin de l'année pour une commercialisation en 2015.

Infection virale endémique des pays tropicaux, la dengue, ou « fièvre rouge », est une maladie transmise à l'homme après une piqûre par un vecteur, le moustique diurne du genre *Aedes*, lui-même infecté par un virus de la famille des *Flaviviridae*. Très vite, la personne infectée ressent des douleurs musculaires et articulaires, puis de la fatigue, suivies de fièvre, de maux de tête, de nausées, de vomissements, voire d'éruptions cutanées. Somme toute bénigne, la dengue existe aussi sous forme hémorragique pouvant entraîner la mort. Actuellement, on estime que chaque année, 500 000 personnes sont infectées et près de 10 000 d'entre elles en succombent. S'il n'existe pas, pour l'instant, de traitement spécifique, dans la plupart des cas, il suffit de soigner les symptômes pour soulager le patient. Afin de lutter contre cette maladie, les laboratoires pharmaceutiques Sanofi Pasteur travaillent depuis plusieurs années à la mise au point d'un candidat vaccin, qui permettrait enfin d'endiguer la maladie. Leurs efforts ont été couronnés d'un certain succès. Les différents essais cliniques montrent, en effet, que le traitement préventif n'est à l'origine d'aucun effet secondaire grave, mais ne serait efficace que partiellement. Il ne permettrait, a priori, pas de lutter contre une des quatre souches connues du virus. Des essais cliniques de phase III, portant sur plus de 30 000 volontaires, vivant dans dix pays d'Asie et d'Amérique latine, sont en cours et les premiers résultats devraient être dévoilés d'ici la fin de l'année 2014.

Source : Information hospitalière du 15 juillet 2013

<http://www.informationhospitaliere.com/actualite-22070-dengue-vaccin-demain.html>

2. *Un diagnostic précoce de l'autisme*

Des chercheurs américains auraient mis au point un test sanguin qui permettrait de diagnostiquer l'autisme au cours des premières années de vie de l'enfant, bien avant l'apparition des premiers symptômes. C'est ce que révèle une étude publiée dans l'*American Journal of Human Genetics*.

Trouble du comportement se définissant par une inadaptation à l'environnement social et à une impossibilité de communiquer avec le monde extérieur, l'autisme apparaît dès la petite enfance et persiste à l'âge adulte. Plusieurs formes plus ou moins graves de cette affection seraient référencées par les spécialistes. Cette maladie, qui touche un enfant sur 150, soit plus de 100 000 jeunes Français, se caractérise par de nombreux symptômes qui peuvent varier fortement d'un patient à l'autre. Actuellement, les experts estiment entre 400 000 et 600 000 le nombre de personnes atteintes, vivant sur le territoire hexagonal.

Afin d'améliorer la vie de ces enfants et de leur famille et de réduire la gravité des symptômes, il est important de pouvoir diagnostiquer très tôt le risque d'autisme. Pris précocement par des traitements et un suivi adéquats, ce trouble est plus facile à gérer. C'est dans ce but qu'Éric COURCHESE et ses collaborateurs du département de neurosciences de l'université de Californie ont analysé les profils génétiques de 32 enfants atteints d'autisme ainsi que de leurs parents. Ils ont ainsi établi une cartographie du génome afin de situer les gènes responsables de la maladie, ainsi que les variations génétiques les plus courantes. Cette cartographie devrait permettre de mettre rapidement au point un test sanguin capable de déterminer si tel ou tel enfant à des risques de développer des troubles autistiques.

Toutefois, les chercheurs estiment que d'autres travaux sont nécessaires afin de vérifier l'efficacité d'un tel test...

Source : Detection of Clinically Relevant Genetic Variants in Autism Spectrum Disorder by Whole-Genome Sequencing
Jiang X.-H. *et al.*, *Am J Hum Genet.* 2013; 93 (2): 249-263 [doi:10.1016/j.ajhg.2013.06.012]

3. Une bactérie radioactive contre le cancer du pancréas

En 2009, une équipe américaine découvrait¹ qu'une forme atténuée de la bactérie *Listeria monocytogenes* s'accumule dans les tissus cancéreux, mais pas dans les tissus sains. L'environnement immunosuppresseur des cellules cancéreuses en serait l'explication.

Ce même groupe a mis à profit² cette propriété pour coupler cette bactérie à un élément radioactif. Injectée à des souris atteintes d'un cancer du pancréas, ce conjugué a réduit les métastases d'un facteur de 90 % tout en épargnant les tissus sains. Les auteurs ont couplé cette bactérie atténuée de *Listeria monocytogenes* avec du ¹⁸⁸Rhénium. Ils ont ensuite démontré sur un modèle murin de cancer du pancréas métastatique (Panc-02) que ce conjugué délivrait bien la radioactivité au niveau des métastases, et à un moindre degré, au niveau des tumeurs primaires sans affecter les cellules saines. Ce résultat s'explique par le fait que la *Listeria* est bien éliminée des tissus sains par le système immunitaire et non du microenvironnement immunodéprimé des métastases et des tumeurs primaires.

Les traitements répétés avec de faibles doses de RL entraînent une réduction massive du nombre de métastases (≈ 90 %) comparativement aux contrôles. Ces résultats confortent les auteurs dans leur intention de procéder à un développement clinique pour prévenir les rechutes dues au cancer hépatique et les métastases qui en découlent.

Sources : 1. Myeloid-derived suppressor cells have a central role in attenuated *Listeria monocytogenes*-based immunotherapy against metastatic breast cancer in young and old mice
Chandra D. *et al.*, *Brit J Cancer* 2013; 108 (11): 2281-90 [doi: 10.1038/bjc.2013.206]

2. Non-toxic radioactive *Listeria(at)* is a highly effective therapy against metastatic pancreatic cancer
Quispe-Tintaya W. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (21): 8668-73 [doi: 10.1073/pnas.1211287110]

4. La bêtatrophine, une hormone contre le diabète

Le taux de multiplication des cellules β , cellules productrices d'insuline est bien plus faible chez les mammifères à l'âge adulte sauf dans des conditions bien particulières comme la gestation ou la résistance à l'insuline.

Une équipe de Harvard a découvert, chez un modèle de souris insulino-résistantes, une forte induction de prolifération des cellules bêta et l'augmentation de leur masse globale. Ils ont identifié le responsable de cette prolifération, une hormone exprimée par le foie et les lipides. Cette hormone, la bêtatrophine, serait capable de multiplier par 17 le taux de cellules bêta. Selon les auteurs, elle pourrait à l'avenir remplacer les injections d'insuline.

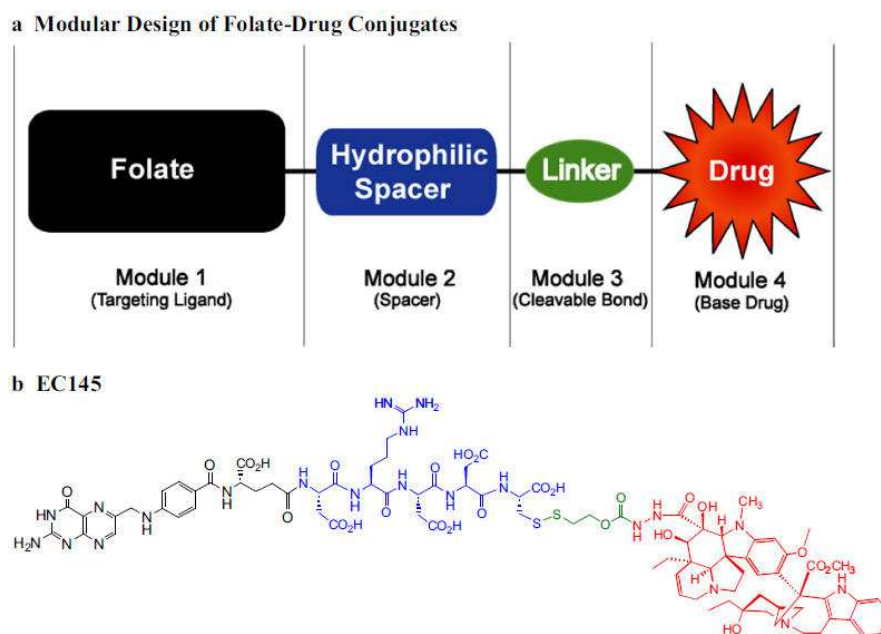
Source : Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation
Yi P. *et al.*, *Cell* 2013; 153 (4): 747-58 [doi:10.1016/j.cell.2013.04.008]

5. Résolution de la structure du récepteur des folates

Les folates sont impliqués dans les réactions de transfert de carbone importantes dans la synthèse de l'ADN et sa réplication, la division cellulaire, la croissance et la survie, particulièrement des cellules en division rapide. Ils sont également impliqués dans la re-méthylation de l'homocystéine en méthionine, laquelle est importante pour la biosynthèse de la S-adénosyl-méthionine, véritables pourvoyeurs des groupements méthyles.

Deux équipes américaines (celle de Karsten MELCHER et Éric XU) du Michigan ont résolu ensemble la structure de ce récepteur après avoir éliminé les groupements sucres et le groupe carbonyle terminal de la protéine. Ceci en résolvant la structure cristalline (résolution de 2,8 Å) de l'acide folique lié au récepteur.

Ce récepteur, surtout abondant dans les cellules cancéreuses a fait l'objet de nombre de vectorisations, soit dans un but thérapeutique (sans grand succès) soit dans un but diagnostique. La résolution de la structure de ce récepteur devrait permettre de mieux comprendre les succès et les échecs. Ainsi, le glutamate, partie intégrante de l'acide folique, a été maintes fois utilisé comme vecteur ; or, la structure de ce récepteur montre que le glutamate se lie hors de la poche du récepteur et n'interfère donc pas dans la liaison. Par ailleurs, les antifolates, mimes du folate et donc non métabolisés de la même façon, sont utilisés depuis plusieurs décades dans le traitement du cancer : ex. le méthotrexate introduit sur le marché dans les années 1950. La structure du récepteur montre qu'en réalité celui-ci a une faible affinité pour le récepteur.



Indépendamment de l'intérêt que suscite la connaissance de ce récepteur pour développer de nouvelles thérapies anticancéreuses, elle devrait éclairer sur le rôle que joue l'acide folique durant le développement de l'embryon et les avortements.

Il sera particulièrement intéressant de déterminer comment le vintafolide ou EC145, un conjugué de l'acide folique en phase III développé initialement par la Biotech Endocyte (Indiana) et licencié par Merck & Co, se lie à ce récepteur.

Source : Structural basis for molecular recognition of folic acid by folate receptors
Chen C. *et al.*, *Nature* 2013 [doi:10.1038/nature12327]

6. La biologie synthétique pour produire des acides gras, type oméga 3

Les acides gras dits oméga 3 (*cf.* acide eicosapentaénoïque ou EPA) utilisés comme compléments alimentaires sont couramment extraits de poissons. La source reste limitée et condamnée à long terme. Grâce à une levure du nom de *Yarrowia lipolytica* connue pour accumuler des lipides et génétiquement modifiée, des chercheurs de DuPont ont produit d'importantes quantités d'EPA. Ce résultat a été obtenu en ajoutant des gènes aux quatre enzymes qui convertissent l'acide linoléique en EPA. En particulier dans l'inactivation du gène de la biogénèse

du peroxisome, le gène PEX10 est crucial afin d'obtenir de forts rendement en EPA et analogues. Le rendement obtenu est de 56,6 % d'EPA par rapport aux acides gras totaux.

Source : Production of omega-3 eicosapentaenoic acid by metabolic engineering of *Yarrowia lipolytica*
Xue Z. et al., *Nat Biotechnol.* 2013; 31 (8): 734- 40 [doi: 10.1038/nbt.2622]

7. Accès aisé aux phénols

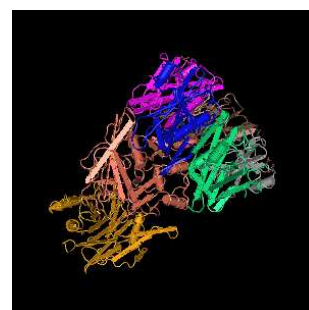
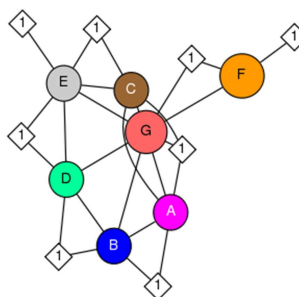
Les fonctions phénoliques sont présentes dans nombre de médicaments et nombre de composés pour l'agrochimie. Introduire de telles fonctions n'est pas toujours chose facile, les méthodes d'oxydation conduisant très souvent à des composés hyperoxydés et nécessitant l'utilisation de superacides ou de métaux. Des chimistes de l'Université d'Austin (Texas) proposent une méthode alternative, douce et sans catalyse métallique, susceptible de donner accès à des phénols, même complexes. Cette méthode est basée sur l'oxydation d'arènes par le peroxyde de phthaloyle, suivie d'une hydrolyse (oxydation qui procède *via* un mécanisme radicalaire).

Source : Metal-free oxidation of aromatic carbon-hydrogen bonds through a reverse-rebound mechanism
Yuan C. et al., *Nature* 2013; 499 (7457): 192-6 [doi:10.1038/nature12284]

8. La structure de la toxine de la souche typhique de *Salmonella* élucidée

Si la plupart des infections humaines dues aux *Salmonella* se manifestent par des douleurs stomacales, des diarrhées et des vomissements, la souche typhique (*Salmonella enterica* sérotype Typhi) est beaucoup plus préoccupante, puisqu'elle est la cause de fièvre typhoïde tuant chaque année plus de 200 000 êtres humains dans le monde.

Des études réalisées chez la souris viennent de montrer qu'un complexe protéique toxique produit par la bactérie en serait la cause. La structure cristalline de ce complexe découvert en 2004 vient d'être élucidée. Cette structure est tout à fait originale puisqu'elle comprend trois sous-unités dont deux d'entre elles, CdtA et PltA, sont liées par un simple pont disulfure. Ces deux sous-unités seraient responsables des effets toxiques, la toxine pénétrant dans les cellules de l'hôte en interagissant avec les glycoprotéines de surface puis induisant des dommages au niveau de l'ADN.



Source : Structure and function of the *Salmonella* Typhi chimaeric A(2)B(5) typhoid toxin
Song J. et al., *Nature* 2013; 499 (7458): 350-4 [doi:10.1038/nature12377]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?Dopt=s&uid=111863>

9. Bientôt un vaccin et un nouveau médicament contre la malaria ?

Dans l'édition en ligne du 8 août de la revue *Science*, des chercheurs du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)* ont rapporté les résultats d'une phase I d'un essai clinique au cours duquel plus de 50 adultes ont été immunisés, par injection intraveineuse, d'un vaccin constitué des sporozoïtes du *Plasmodium falciparum* (Pf).

Rappel : les sporozoïtes sont des cellules qui quittent le moustique et pénètrent dans le foie, où elles se multiplient. Les cellules infectées par les sporozoïtes éclatent libérant des mérozoïtes.

En dépit d'un besoin impératif de développer une meilleure protection contre la malaria, qui rappelons-le, en 2010 selon la *World Health Organization (WHO)* a été la cause de 216 millions d'épisodes de paludisme et de 655 000 morts (dont 86 % d'enfants) au travers du monde, aucun vaccin n'a pu être mis sur le marché jusqu'ici.

Ce vaccin nommé PfSPZ est composé des sporozoïtes atténués, aseptiques, purifiés et cryopréservés. Selon le Dr SEDER et ses collaborateurs, ce vaccin s'est révélé sûr et bien toléré, après avoir été administré 4 ou 6 fois chez 40 adultes.

Au cours de cette approche, le Dr SEDER et ses collègues administrèrent par voie intraveineuse 4 à 5 doses de vaccin à un premier groupe de patients, cinq à un second groupe. Un tiers du premier groupe développa la malaria, aucun dans le second groupe.

Parallèlement dans un groupe non vacciné, ce sont 5 adultes sur 6 qui développèrent la malaria (souche atténuée). Ces mêmes auteurs ont montré que le taux d'anticorps sanguins dirigés contre les sporozoïtes est fonction du nombre de doses administrées.

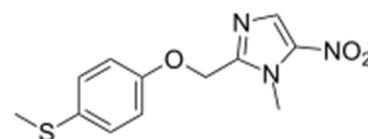
Durant deux essais cliniques, la protection immune ainsi obtenue par voie intraveineuse. a été supérieure à celle obtenue par administration sous-cutanée et intradermique. De tels résultats sont concordants avec des études antérieures réalisées chez les primates.

Une série d'autres essais cliniques est actuellement programmée en Afrique, en Europe et aux États-Unis. Toutefois reste posée l'accessibilité d'un tel traitement par voie intraveineuse dans les pays d'Afrique, par exemple.

Sources : Protection Against Malaria by Intravenous Immunization with a Nonreplicating Sporozoite Vaccine
Seder R. A. *et al.*, *Science* 2013; 341 (6152): 1359-65 [doi: 10.1126/science.1241800]

Live attenuated malaria vaccine designed to protect through hepatic CD8⁺ T cell immunity
Epstein J.-E. *et al.*, *Science* 2011; 334 (6055): 475-80 [doi: 10.1126/science.1211548]

Par ailleurs, le fexinidazole de la famille des nitroimidazoles est testé, depuis décembre 2012, chez des malades atteints de malaria au stade 2, en République démocratique du Congo. Ce médicament, administré par voie orale, a été développé au stade préclinique par le DNDI (Institut pour des médicaments contre les maladies négligées) dont le Directeur général est le Dr Bernard PÉCOUL. Un accord a été signé entre Sanofi et le DNDI, en novembre 2009.



Sources : 1. Antitrypanosomal activity of fexinidazole, a new oral nitroimidazole drug candidate for treatment of sleeping sickness
Kaiser M. *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (12): 5602-8 [doi:10.1128/AAC.00246-11]

2. New Oral Drug Candidate for African sleeping sickness
<http://www.dndi.org/media-centre/press-releases/1505-new-oral-drug-candidate-hat.html>

10. Un vaccin antigrippe et bientôt un vaccin universel ?

GlaxoSmithKline a reçu le feu vert¹ de la FDA pour son vaccin, le FluLaval[®] Quadrivalent, antigrippe. Ce vaccin est destiné à induire une immunisation active. FluLaval[®] Quadrivalent a pour but de diminuer la morbidité liée à la grippe, chez l'enfant, chez l'adulte et chez le sujet âgé, que ce soit vis-à-vis des deux souches A et des deux souches B qui constituent, à elles quatre, les souches majoritairement impliquées dans les épidémies de grippe.

GSK est prêt à fournir environ 35 millions de doses sur le marché U.S., dès l'hiver 2014-15, mais ne pourra fournir qu'un nombre limité de ce même vaccin durant l'hiver 2013-14.

Par ailleurs, une toute nouvelle technologie vaccinale, publiée dans *Nature*², est à l'étude selon le *Vaccine Research Center* des *National Institutes of Health (NIH)*. Cette nouvelle technique consiste à associer deux protéines pour former une nanoparticule, laquelle stimule une grande variété de souches de la grippe vs trois souches pour le vaccin actuel. Les protéines en question sont la ferritine, qui stocke le fer et l'hémagglutinine (HA), la protéine virale responsable de l'infection initiale.

Les expérimentations réalisées sur des furets ont permis de constater, 3 semaines après la vaccination, des taux d'anticorps dix fois plus élevés que ceux observés chez les furets vaccinés avec le vaccin traditionnel. Une seule injection de ces nanoparticules entraîne une réponse immunitaire comparable à deux vaccinations par un vaccin conventionnel.

Sources : 1. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm365589.htm>

2. Self-assembling influenza nanoparticle vaccines elicit broadly neutralizing H1N1 antibodies
Kanekiyo M. *et al.*, *Nature* 2013; 499 (7456): 102-6 [doi:10.1038/nature12202]

11. *Le benzène, un facteur de risque des lymphomes ?*

D'après une étude parue dans la revue *Cancer*, journal de la Société américaine de cancer, des chercheurs auraient mis en évidence une augmentation significative de nouveaux cas de lymphomes non hodgkiniens au cours des trois dernières décennies. Selon toute vraisemblance, le risque de développer ce type de cancer du sang pourrait être imputable au benzène qui s'échappe de certaines usines.

Méconnu du grand public, le lymphome est un cancer qui se développe au cœur du système lymphatique. Difficilement dépistable, il touche chaque année, en France, plus de 14 000 personnes, et entraîne le décès de 5 000 patients. Selon les spécialistes, il existerait un peu plus de soixante formes de cancers que l'on peut classer en deux catégories : les lymphomes hodgkiniens et les non hodgkiniens. Ces derniers sont les plus fréquents, et d'après les dernières données épidémiologiques, ils seraient en augmentation constante depuis une dizaine d'années. Cinquième type de cancer chez les adultes, les lymphomes touchent souvent également les enfants.

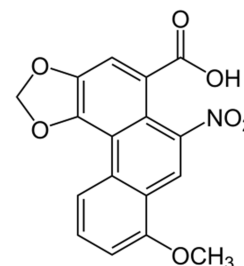
Une étude américaine a permis de faire un parallèle entre l'augmentation constante (3 à 4 % par an depuis 30 ans) du nombre de lymphomes non hodgkiniens dans la population américaine et la croissance de la production industrielle outre-Atlantique.

Catherine BULKA et ses collaborateurs de l'Université Emory d'Atlanta ont émis l'hypothèse selon laquelle les raffineries et industries chimiques d'où s'échappent des émanations de benzène, substance classée comme cancérigène avérée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), seraient les principales responsables de cette situation. Pour confirmer leurs soupçons, les chercheurs ont cartographié les nouveaux cas de lymphomes apparus entre 1999 et 2008 dans l'État de Géorgie, ainsi que les sites industriels qui pourraient contaminer l'air et l'eau avec du benzène. Leurs conclusions sont sans appel : il y a bien un lien entre le benzène et l'apparition de lymphomes non hodgkiniens... D'autres études doivent être menées afin d'en savoir plus sur la relation entre le polluant et ce type de cancer.

Source : Residence proximity to benzene release sites is associated with increase incidence of non-Hodgkin lymphoma
Bulka C. *et al.*, *Cancer* 2013; 119 (18): 3309-17 [doi: 10.1002/cncr.28083]

12. *L'aristoloché, cancérigène*

L'acide aristolochique (formule ci-contre), utilisé depuis des siècles en médecine traditionnelle chinoise pour soulager l'arthrite et certaines inflammations, aurait un pouvoir cancérigène supérieur à celui du tabac. Cet extrait végétal provoquerait notamment des cancers des conduits urinaires.



C'est ce que révèle une étude chinoise publiée dans la revue *Science Translational Medicine*. Adeptes d'une médecine naturelle, les Chinois extraient des plantes, de nombreux composés aux vertus thérapeutiques. C'est le cas de l'acide aristolochique, que l'on trouve dans plusieurs espèces de plantes aristoloches. Bien qu'efficace dans le traitement de l'arthrite, de nombreux pays, tels que le Japon et les États membres de la Communauté européenne, ont interdit sa prescription, en raison de l'impact néfaste de cet acide sur les reins.

Afin d'en savoir plus sur les effets de cette molécule sur notre organisme, les chercheurs du National Cancer Center de Singapour ont analysé génétiquement les tumeurs de 19 patients, exposés régulièrement à l'acide aristolochique, et celles de 7 personnes n'ayant jamais pris ce type de substance. Très vite, les chercheurs ont observé plus de 753 mutations cancéreuses chez les volontaires ayant été en contact avec l'acide aristolochique, contre 91 chez les autres.

Par comparaison, ce traitement spécifique de la médecine chinoise provoquerait plus de mutations que le tabac dans le cancer du poumon ou les rayons solaires dans le mélanome.

Il est clair que le pouvoir cancérogène de l'acide aristolochique est particulièrement fort. Devant ce constat, l'Agence américaine des médicaments (FDA) qui avait déjà mis en garde, en 2001, contre les dangers de ce composé végétal, devrait renforcer les recommandations et tenter de limiter l'achat en ligne de ce dernier.

Source : Genome-Wide Mutational Signatures of Aristolochic Acid and Its Application as a Screening Tool
Poon S.-L. *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (197): 197ra101 [doi : 10.1126/scitranslmed.3006086]

13. De l'acide isocyanhydrique dans les gaz d'échappement

Une étude menée par des chercheurs canadiens a montré que le trafic urbain (Toronto) est la source d'émanation d'acide isocyanhydrique (HNCO) dans l'atmosphère. Celui-ci a été détecté par spectrométrie de masse sensible aux acides gazeux. Ce même acide a été détecté dans le bois et dans la fumée de cigarette.

Les mêmes mesures effectuées autour de Boulder dans le Colorado ont mis en évidence des taux supérieurs à 200 particules par trillion, dus en partie aux feux de forêt.

Cet acide est responsable de cataractes, d'arthrite rhumatoïde et de durcissement des artères.

Source : Measurements of gas phase acids in diesel exhaust: a relevant source of HNCO?
Wentzell J.-J. *et al.*, *Environ Sci Technol.* 2013; 47 (14): 7663-71 [doi:10.1021/es401127j]

14. Les bioplastiques : c'est aujourd'hui

Les grandes firmes agroalimentaires (Coca-Cola et Danone) expérimentent des plastiques d'origine biologique depuis plusieurs années déjà. C'est ce qui ressort d'un congrès qui s'est tenu à Boston en juin dernier. Dès 2010, la firme Stonyfield Farm (filiale de Danone spécialisée dans les yaourts et les produits laitiers bio) proposait des emballages bioplastiques pour les yaourts remplaçant le polystyrène par de l'acide polylactique. Selon les experts, l'utilisation de l'acide polylactique pour la fabrication des pots de yaourt diminuerait leur potentiel de réchauffement climatique de 48 %. Un an plus tard, elle empaquetait des « smoothies » dans des emballages en polyéthylène à base de canne de sucre.

En 2011, c'est le fabricant belge Ecover qui a également été amené à développer du polyéthylène à base de canne à sucre pour l'utiliser dans la conception de ses emballages, ceci en association avec le fabricant de plastique brésilien Braskem. Ce plastique, un polyéthylène certifié « vert » renouvelable détient le potentiel pour réduire l'impact de l'entreprise sur l'environnement. Selon les estimations, le PE obtenu à partir de la canne à sucre émet 75 % de gaz à effet de serre en moins au cours de sa durée de vie par rapport aux plastiques produits selon les méthodes conventionnelles.

Il en est de même de Coca-Cola dont les bouteilles proviennent du sucre de canne depuis 2009, ce que l'on désigne sous le nom de plantbottle®. À cet égard, Coca-Cola s'intéresse d'ores et déjà à d'autres sources que la canne à sucre, comme les déchets issus de végétaux : copeaux de bois, déchets végétaux, pelures de légumes... Depuis novembre 2011, cette nouvelle bouteille est disponible sur le marché français.

Sources : <http://fr.ecover.com/> & <http://www.bioplastiques.org/>

ENTREPRISES & BIOTECHS DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ / ENTREPRISES À FAÇON

- *DIVERCHIM (Roissy)*

Répondre à la demande croissante d'externalisation des activités de R & D de la part des grandes entreprises travaillant dans le domaine de la chimie (industries pharmaceutique, agrochimique ou cosmétique) ou de start-ups de biotechnologies ne souhaitant pas internaliser leurs besoins en synthèse organique.

Cette société propose des produits et des programmes innovants « clés en main », capables de répondre aux préoccupations d'innovation et de croissance de ses clients.

La société a reçu nombre de récompenses comme le Challenge Coface-CGPME du Figaro Magazine 2008 et le Prix Sima-Mischonsniky-Gaudard en 2005.

Contacts : Jean-Louis BRAYER et Benoît FOLLÉAS

Source : <http://www.diverchim.com>

- *EDELIRIS (Lyon)*

Fondée en 2005 par d'anciens responsables de groupes de recherche en sciences de la vie, EDELIRIS est une société privée de recherche et de services dans le domaine de la chimie médicinale, fournissant des collections innovantes de composés naturels mimétiques et fragments originaux pour la « *fragment-based drug discovery* » (FBDD), et proposant des services experts d'optimisation de molécules actives (« *Hit to Lead* » et « *Lead optimization* »).

En mai 2012, EDELIRIS avait annoncé la signature d'un accord portant sur ses « *Keymical Collections™* » avec Sanofi. Selon les termes de cet accord, une sélection spécifique de produits naturels mimétiques innovants des « *Keymical Collections™* » d'EDELIRIS sera évaluée afin d'explorer certaines des cibles d'intérêt biologique de Sanofi en vue d'accélérer des programmes d'optimisation Medchem menés en commun vers le développement de nouveaux candidats.

Contact : Jean-Yves ORTHOLAN

Sources : <http://www.edeliris.com>
<http://www.lyonbiopole.com/Actualites/Edeliris-et-Sanofi---signature-dun-accord-de-recherche.html>

- *SYNTH-INNOVE (Paris)*

Il s'agit d'une société de chimie fine spécialisée dans la synthèse à façon de substances chimiques rares, de principes actifs de médicaments orphelins et de produits complexes pour les biotechnologies, avec un niveau de qualité élevé.

Depuis 1994, les Laboratoires SYNTH-INNOVE sont partenaires de l'industrie pharmaceutique en élaborant des principes actifs, depuis les étapes initiales de leur recherche et développement jusqu'à leur phase de commercialisation. Ils sont dédiés à la synthèse de principes actifs à petite échelle (du gramme au kilogramme) en conformité avec les Bonnes pratiques de fabrication (BPF/GMP). Parmi ces principes actifs : des composés aromatiques et hétérocycliques, des colorants fluorescents pour le diagnostic médical, des dérivés d'acides aminés, des agents chélateurs, des dérivés de polyosides et des prodrogues (vectorisation et solubilisation de molécules lipophiles).

Contact : François SCHERNINSKI, Responsable de projet

Source : <http://www.synth-innove.com/fr>

* *
*