



# 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° 6

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

<b>Des généralités sur l'innovation</b>	<b>2</b>
<i>Les pôles de compétitivité repartis pour six ans</i>	2
<i>Les programmes européens IMI 2012</i>	2
<b>Innovations scientifiques &amp; thérapeutiques</b>	<b>3</b>
1. <i>Efficacité de six génériques de la vancomycine (C)</i>	3
2. <i>La clathrine et la protéine p-53 (F)</i>	3
3. <i>Microprofil-ADN anténatal ou post mortem : un progrès pour le diagnostic en obstétrique ? (F)</i>	3
4. <i>Des bactéries de la flore intestinale joueraient un rôle protecteur pour l'organisme (F)</i>	4
5. <i>Greffe du rein : le belatacept et après ? (F)</i>	4
6. <i>L'analyse du génome d'un bacille tuberculeux rare (F)</i>	5
7. <i>Feu vert de la FDA pour le tofacitinib, premier traitement oral de la polyarthrite rhumatoïde (C)</i>	5
8. <i>Ciblage d'estrogènes et syndrome métabolique (F)</i>	6
9. <i>Un nouveau candidat médicament contre Clostridium difficile (P)</i>	6
10. <i>Un premier médicament antisens systémique approuvé par la FDA (C)</i>	6
<b>Santé &amp; Environnement</b>	<b>7</b>
<i>Perturbateurs endocriniens : un nouveau suspect incriminé</i>	7
<i>Un laiton antimicrobien pour lutter contre les maladies nosocomiales</i>	7
<i>Encore et toujours le bis-phénol A</i>	7
<b>Biotechs dans le domaine de la Santé</b>	<b>8</b>
<i>GENOSCREEN, INNOBIOCHIPS, LUNGINNOV</i>	8

## DES GÉNÉRALITÉS SUR L'INNOVATION

### • Les pôles de compétitivité repartis pour six ans

La troisième phase prévue pour six ans a été présentée lors du conseil des ministres du 9 janvier 2013. Les 71 pôles devront « *mieux intégrer l'objectif de mettre sur le marché et de diffuser les produits ou services innovants issus de leur activité* ». Le texte est accessible sur le portail du gouvernement : [competitivite.gouv.fr/](http://competitivite.gouv.fr/)

Le Pacte national pour la croissance, la compétitivité et l'emploi a placé l'innovation et la montée en gamme des entreprises au cœur de la stratégie du Gouvernement pour le redressement du pays ; il annonce une nouvelle phase de développement pour les pôles de compétitivité, qui devront mieux intégrer l'objectif de mettre sur le marché et de diffuser les produits ou services innovants issus de leur activité.

Acteurs majeurs du dispositif d'innovation français, présents dans un grand nombre de secteurs économiques, les pôles de compétitivité sont des associations qui réunissent localement des entreprises innovantes de toute taille et des acteurs de la formation et de la recherche, autour de projets collaboratifs, en s'appuyant sur les atouts et les savoir-faire présents dans les territoires.

L'ambition nouvelle des pôles est de se tourner davantage vers les débouchés économiques et l'emploi pour mieux participer à la structuration des filières industrielles et se mobiliser pour la réindustrialisation. Les pôles doivent accompagner plus efficacement les petites et moyennes entreprises (PME) et les entreprises de taille intermédiaire (ETI) innovantes depuis la recherche et développement jusqu'à la commercialisation de leurs produits, en s'appuyant sur une gouvernance renouvelée associant l'État, les régions et les métropoles. Ils participeront ainsi au renforcement des territoires en cohérence avec les stratégies régionales de développement économique.

Chaque pôle présentera au nouveau Conseil national de l'industrie ses objectifs technologiques et d'innovation ainsi que ses marchés-cibles dans un projet comprenant des objectifs quantifiés et collectifs dont le suivi sera renforcé et les retombées économiques évaluées. Ils développeront des liens étroits avec les acteurs du transfert et de l'innovation, dont les plateformes de recherche technologique, et permettront aux entreprises d'accélérer leur croissance par l'innovation.

L'accompagnement des PME sera renforcé dans quatre domaines principaux en lien avec les régions : l'accès au financement (capital investissement), l'internationalisation, l'accès aux compétences et le conseil. Ces services seront mis en œuvre en s'appuyant sur les acteurs de chaque territoire, en particulier la Banque publique d'investissement. (voir la suite sur le site...)

### • Le programme IMI (Innovative Medicines Initiative)

Il s'inscrit dans le cadre de l'initiative technologique conjointe (JTI), un des instruments de mise en œuvre du 7<sup>ème</sup> Programme Cadre de Recherche et de Développement (7<sup>ème</sup> PCRD). Il faut bien noter que ce programme est une initiative conjointe de la Commission européenne et des industriels de l'industrie pharmaceutique, représentés par l'EFPIA (Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques). Ces deux acteurs financent le programme à part égale.

Avec un budget de **2 milliards d'euros**, le programme IMI soutient des projets de recherche collaborative et construit des partenariats entre industriels et experts académiques en Europe dans le but d'accroître l'innovation dans le domaine de la santé, et plus particulièrement la R&D dans le milieu pharmaceutique, afin de faire de l'Europe la région la plus attractive pour la R&D pharmaceutique.

Le *cinquième appel d'offre* pour le programme IMI a été publié le 6 mars 2012. La contribution de l'Union européenne pour cet appel est de 80 millions d'euros. Ce programme revêt deux aspects : le criblage à l'échelle européenne et la mise en place d'une chimiothèque européenne.

Le *sixième appel d'offre* pour le programme IMI publié le 24 mai 2012 porte sur la lutte contre l'antibiorésistance (NewDrugs4BadBugs). Ce thème figure à nouveau dans le *huitième appel* à projet publié en date du 17 décembre 2012.

Le *septième appel* datant du 17 juillet 2012 comporte deux thèmes, l'un concernant l'évaluation des bénéfices/risques pour la vaccination, l'autre intégrant les données cliniques lors du développement de médicaments.

Participants EFPIA au 7<sup>ème</sup> appel : GlaxoSmithKline [lead company], Sanofi [co-lead company], Amgen, Astra Zeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers-Squibb, Eli-Lilly, Merck, Merck Serono, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Takeda.

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

## INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THÉRAPEUTIQUES

### 1. *Efficacité de six génériques de la vancomycine*

En 2011, une étude colombienne avait estimé que si, certains génériques de la vancomycine testés chez l'animal, avaient la même efficacité que le produit princeps, d'autres en revanche en étaient loin. Pourtant, les tests menés *in vitro* avaient confirmé la conformité de l'ensemble des copies aux médicaments de référence, utilisés notamment pour lutter contre les infections par le staphylocoque doré.

Afin de vérifier ces résultats et mettre fin à la polémique qui en avait découlé, les autorités sanitaires européennes et américaines avaient pris le sujet à bras le corps et mandaté des chercheurs pour évaluer la réelle efficacité des génériques existant de l'ensemble des antibiotiques.

En France, c'est Anne-Claude CRÉMIEUX de l'Université de Versailles-Saint-Quentin et Pierre TATTEVIN, professeur à l'Université de Rennes, qui ont mené l'enquête et ont été chargés d'évaluer six génériques de la vancomycine.

Les tests effectués sur des lapins souffrant d'une infection cardiaque grave par staphylocoque doré, ont confirmé l'efficacité des six médicaments testés et la conformité de ces derniers au princeps.

Source : Comparison of six Generic Vancomycin Products for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Experimental Endocarditis in Rabbits, Tattevin P. *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother* 2012, Dec 17 [Epub ahead of print]

### 2. *La clathrine et protéine p-53*

La clathrine est une protéine structurelle, constituant l'enveloppe (ou manteau) de certaines vésicules. D'après une étude publiée dans les *FEBS Letters*, des chercheurs américains auraient identifié au cœur de cette protéine, la clathrine, un interrupteur qui, lorsqu'il est enclenché, entraîne une modification structurelle de cette dernière. Sous sa nouvelle forme, la molécule active le processus de suppression des cellules tumorales.

Connue, lorsqu'elle est sous sa forme trimère, pour jouer un rôle primordial dans l'endocytose, mécanisme qui permet à une molécule de grande taille ou à un virus de pénétrer dans une cellule, la clathrine existerait aussi sous forme monomère dans l'organisme et aurait la capacité de stimuler la suppression des tumeurs. Afin de mieux comprendre son fonctionnement, ces chercheurs ont étudié, à l'aide de la cristallographie aux rayons X, les mécanismes permettant le passage de la protéine de sa forme trimère à monomère. Ils ont ainsi mis en évidence un interrupteur, qui lorsqu'il est activé permet ce « gap ». Par ailleurs, les chercheurs ont montré que la clathrine monomère était capable d'activer la protéine p53, un suppresseur de tumeur. La seule condition pour déclencher cette réaction en chaîne, c'est la présence de ces molécules dans le noyau cellulaire. Cette découverte ouvre la voie à de nouvelles pistes de recherche en vue de la mise au point de nouvelle thérapeutique dans la lutte contre les cancers...

Source : Nuclear localization of clathrin involves a labile helix outside the trimerization domain, Ybe J. A. *et al.*, *FEBS Letters* 2013; 587 (2): 142-9

### 3. *Microprofil-ADN anténatal ou post mortem : un progrès pour le diagnostic en obstétrique ?*

Le caryotype, qui établit la constitution chromosomique d'un sujet, est un élément de référence dans le diagnostic des anomalies chromosomiques au cours du premier tiers d'une grossesse à risque (âge maternel avancé, couple foeto-maternel à risque, échographie fœtale suspecte). Le microprofil-ADN basé sur l'hybridation génomique analyse le polymorphisme du génome et quantifie les copies d'un variant s'il existe. Il est déjà réalisé chez les patients affectés par un retard du développement, de l'intellect, dans les cas d'autisme et autres pathologies congénitales.

WAPNER *et al.*<sup>1</sup> ont comparé les informations données par le microprofil-ADN (puces à ADN) d'amniocytes ou de cellules des villosités chorioniques de 4 406 femmes enceintes à celles apportées par le caryotype. Ils montrent que le diagnostic des 317 cas d'aneuploïdies (trisomie 21, 18, 13) et ceux des 65 réarrangements déséquilibrés du groupe étudié est strictement concordant. En revanche, les 17 cas de triploïdies fœtales, anomalies souvent létales in utero, et les 40 cas de translocations balancées, facteurs de risque de stérilité ou de fausses couches à répétition, n'étaient révélées que par le caryotype. A l'inverse, tandis que le caryotype était normal, le microprofil-ADN a montré 6 % de cas de délétion d'un gène et 1,7 % de cas de leur anomalie structurelle. Dans une autre étude, REDDY *et al.*<sup>2</sup> ont comparé ces deux technologies sur 532 cas d'enfants mort-nés et montrent l'avantage qualitatif et quantitatif de données fournies par le microprofil-ADN.

En bref, il ressort de ces études très documentées l'intérêt pour le microprofil-ADN. Il accroît la qualité de l'investigation grâce à une procédure aux performances analytiques très satisfaisantes, une technique automatisable avec une qualité contrôlée, une réalisation sur l'ADN des cellules alors que le caryotype exige des tissus vivants en phase de mitose avec une qualité de résultat opérateur-dépendant. Le volume réduit de la taille de l'échantillon et le court délai de rendu de l'examen sont en outre des avantages du microprofil-ADN.

Ces auteurs recommandent cette procédure d'une part devant tout signe d'appel d'une échographie fœtale anormale et dans les cas habituellement requis pour un caryotype en fœtologie. Ils soulignent cependant le fait que la sensibilité du seuil de détection du nombre de copies d'un variant, qui peut signer une anomalie inconnue ou même bénigne, crée un stress et une inquiétude chez les parents et les incite à remettre en cause la poursuite de la grossesse selon un argument médicalement injustifié. (contribution : F. TRIVIN)

Sources : 1. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis  
Wapner R.- J. *et al.*, *New Eng J Med* 2012; 367: 2175-84

2. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth  
Reddy U.-M. *et al.*, *New Eng J Med* 2012; 367: 2185-93

#### **4. Des bactéries de la flore intestinale joueraient un rôle protecteur pour l'organisme**

Des chercheurs canadiens ont montré qu'il existait des différences significatives entre les flores intestinales des hommes et des femmes, qui pourraient expliquer que ces dernières soient plus sujettes à certaines maladies auto-immunes, telles que le lupus, la sclérose en plaques (SEP), la polyarthrite ou le diabète.

Des travaux menés sur des souris (NOD1) génétiquement modifiées pour développer un type particulier de maladies auto-immunes, ont permis de montrer que l'exposition à certains microbes et à certaines hormones sexuelles (testostérone, par exemple) avaient un impact sur la survenue des maladies auto-immunes. Alors qu'une première expérience a permis d'établir que 85 % des femelles NOD1 étaient, à terme, atteintes par la maladie, une seconde étude a permis de constater qu'il était possible, en colonisant leur tube digestif avec des bactéries prélevées dans la flore intestinale de rongeurs mâles, de réduire de plus de 60 % les risques de survenue de la maladie. Par ailleurs, les chercheurs ont constaté qu'en modifiant la flore digestive des femelles, ils augmentaient, chez ces dernières, la production de testostérone dans l'organisme. C'est bien la surproduction d'hormones sexuelles masculines chez la souris femelle, qui jouerait un rôle protecteur contre le développement des maladies auto-immunes.

Source : Sex Differences in the Gut Microbiome Drive Hormone-Dependent Regulation of Autoimmunity,  
Markle J.-G. *et al.*, *Science* 2013; published online January 17

#### **5. Greffe du rein : le belatacept et après ?**

En dépit du progrès que représente le belatacept dans le domaine de la greffe du rein, particulièrement dans la prise en charge des patients jeunes, avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issu de donneurs vivants ou décédés à critères standards, le rejet des greffons demeure un réel problème. Une solution est peut-être en train de voir le jour. Un groupe de chercheurs des hôpitaux Necker et Saint-Louis vient de mettre en évidence la présence d'anticorps associés à différents types de rejets de greffons. Cette étude a porté sur 2 079 patients dont 302 ont fait un rejet aigu du greffon. Parmi ceux-ci, quatre types différents de rejets ont été identifiés : rejet vasculaire par les cellules T (26 patients soit

9 %), rejet vasculaire par la production d'anticorps (64 patients soit 21 %), rejet non vasculaire par cellules T (139 soit 46 %) et enfin rejet non vasculaire par production d'anticorps (73 soit 24 %).

Chez les patients du second groupe (64) le risque de perdre le greffon s'est avéré neuf fois supérieur et au bout de six ans, près de 50 % d'entre eux l'avait perdu. Grâce aux nouvelles techniques détectant ces anticorps, les patients de ce groupe devraient être mieux pris en charge et leurs traitements devraient être plus efficaces.

Source : Antibody-mediated vascular rejection of kidneys allografts: a population-based study, Lefaucheur C. *et al.*, *The Lancet* 2013; 381: 313-9

Le Bélatacept a fait l'objet d'une communication présentée par le Pr Antoine DURRBACH lors de la séance académique intitulée « *Actualités Thérapeutiques 2012* » le mercredi 2 novembre 2012

## 6. L'analyse du génome d'un bacille tuberculeux rare

Principale souche bactérienne responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis* appartient à la famille des mycobactéries, des micro-organismes très fréquents dans l'environnement, capables de survivre plusieurs mois dans les sols. Mais comment de bactérie généralement commensale, *M. tuberculosis* a-t-il évolué en un redoutable pathogène ? Des équipes françaises, notamment des Instituts Pasteur de Lille et de Paris et du Génoscope d'Évry, de l'institut britannique Sanger et des universités australiennes de Monash et de Melbourne élucident cette histoire de pathoadaptation.

Les biologistes ont séquencé cinq souches de *M. canettii*, espèce atypique et rare de mycobactérie, responsable d'une tuberculose moins virulente et géographiquement confinée en Afrique de l'Est. L'analyse génomique comparative de ses variants a démontré que cette bactérie possède une grande variabilité génétique et que son ADN présente les caractéristiques d'une origine ancienne. Les chercheurs décrivent aussi un génome de grande taille, avec un taux important de variations génétiques et un système CRISPR-Cas différent de celui de *M. tuberculosis*. Malgré ces différences, les deux espèces de mycobactéries partagent néanmoins un groupe de gènes très conservés, en lien avec le système immunitaire de leurs hôtes et qui pourraient être à la source de la pathogénicité.

À partir de ces analyses, les biologistes proposent différents mécanismes expliquant le succès évolutif de *M. tuberculosis* : la perte de certains gènes, l'acquisition de nouveaux par des transferts horizontaux ou des échanges entre souches, et la fixation de polymorphismes simple nucléotide. Tant de mécanismes dont l'étude participera à la lutte contre la pandémie de tuberculose.

Source : Genomic analysis of smooth tubercle bacilli provides insights into ancestry and pathoadaptation of *Mycobacterium tuberculosis*, Supply P. *et al.*, *Nature Genetics* 2013, published on line January 6

## 7. Feu vert de la FDA pour le tofacitinib, traitement oral de la polyarthrite rhumatoïde

En novembre dernier, le tofacitinib (Xeljanz; Pfizer), un inhibiteur des kinases Janus JAK1 et JAK2, a reçu le feu vert de la FDA. Il représente le premier **traitement oral** de la polyarthrite rhumatoïde.

Ce succès couronne les efforts déployés dans le domaine de la recherche en vue d'exploiter le potentiel immuno-modulateur des inhibiteurs de JAK depuis leur découverte en 1990 et celle de leur rôle dans la voie de signalisation des cytokines. Ce composé a reçu l'aval des autorités de la FDA après cinq phases III positives. Compte tenu des questions soulevées par des risques d'infection, la FDA avait demandé à Pfizer des compléments d'études.

Un communiqué de la FDA indique que le tofacitinib est associé à une augmentation du risque d'infections, de cancers et de lymphomes et qu'il élève le cholestérol, les enzymes hépatiques et altère la formule sanguine ! Un suivi des risques est prévu. Tofacitinib, est le second inhibiteur de JAK approuvé par la FDA après le Jakafi (Incyte/Novartis), un inhibiteur mixte de JAK1/JAK2 dont l'indication est le traitement de patients atteint de myélofibrose. A noter aussi le baricitinib (connu aussi sous les sigles INCB28050 and LY3009104) (Incyte and Lilly) en études de Phase IIb. Bien que son mode d'action ne soit pas totalement résolu, les effets du tofacitinib pourraient provenir de la production d'interleukin (IL)-17 et d'interféron (IFN)- $\gamma$  et de la prolifération des cellules CD4 dans l'espace synovial enflammé.

Sources : 1. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12-Month data from a 24-month Phase 3 randomized radiographic study, van der Heijde D. *et al. Arthritis Rheum.* 2013; Jan 24 [Epub ahead of print]

2. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial, Burmester G.-R. *et al.*, *Lancet* 2013; 381 (9865): 451-460
3. JAK inhibitor tofacitinib for treating rheumatoid arthritis: from basic to clinical, Tanaka Y., Yamaoka K., *Mod Rheumatol.* 2012; Dec 5 [Epub ahead of print]

## 8. Ciblage d'estrogènes et syndrome métabolique

Une des thérapies actuelles pour le traitement du diabète de type 2 implique l'activation du récepteur de la GLP-1 (Glucagon like protéine). Celle-ci stimule la sécrétion d'insuline et inhibe la sécrétion de glucagon. Toutefois la GLP-1 est rapidement dégradé par une enzyme, la dipeptidyl peptidase IV ou DPP-IV dont il existe aujourd'hui divers inhibiteurs comme les sitagliptine, vildagliptine, alogliptine, and saxagliptine.

Par ailleurs il été démontré que les estrogènes représentent une option thérapeutique pour le traitement de l'obésité et du diabète de type 2 *via* des effets de type leptine au niveau de l'hypothalamus. Toutefois, leurs applications cliniques restant limitées à cause de leur effet gynécologique et de promoteur de tumeurs les auteurs proposent de les délivrer sélectivement dans les tissus appropriés en les couplant aux peptides signalés ci-dessus. Pour cela ils ont réalisé un couplage covalent au moyen de liaison ester aromatique ou éther entre l'estrone et, soit un mime du GLP1 (exenatide ou Byetta<sup>®</sup> et liraglutide ou Victoza<sup>®</sup>), soit un des inhibiteurs de la famille des gliptines.

Alors que le conjugué éther est stable, le conjugué ester est dégradé en 6h en libérant l'estrogène. Les effets thérapeutiques attendus du conjugué stable sont doubles en termes de correction d'obésité, hyperglycémie et métabolisme lipidique. Par ailleurs, selon les auteurs de la publication, une telle stratégie préviendrait bien les effets secondaires des estrogènes chez les souris mâle et femelle.

Source : Targeted estrogen delivery reverses the metabolic syndrome, Finan B. *et al.*, *Nature Medicine* 2012; 18 (12): 1847-56

## 9. Un nouveau candidat médicament pour lutter contre *Clostridium difficile*

Le NVB302 est un lantibiotique de type B c'est-à-dire un antibiotique, analogue hémisynthétique de la désoxyactagardine B isolée d'*Actinoplanes liguriae*. Son activité a été évaluée vis-à-vis de *Clostridium difficile* *in vitro* sur un modèle d'intestin humain. NBV 302 serait moins délétère que la vancomycine envers le groupe des bactéries *fragilis* de sorte, selon les auteurs, que ce composé devrait faire l'objet d'investigation clinique.

Source : Evaluation of NVB302 versus vancomycin activity in an *in vitro* human gut model of *Clostridium difficile* infection, Crowther G.-S. *et al.*, *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68 (1):168-76

La fidaxomycine, premier médicament approuvé pour lutter contre *Clostridium difficile* a fait l'objet d'une présentation orale par le Pr Luc DUBREUIL lors de la séance académique intitulée « *Actualités Thérapeutiques 2012* » le mercredi 2 novembre 2012

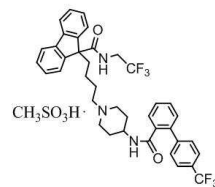
## 10. Un premier médicament antisens systémique approuvé par la FDA

La FDA vient d'accorder son visa pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament injectable, le Kynamro<sup>®</sup> développé par Isis Pharmaceuticals et Genzyme (Sanofi). Il s'agit d'un oligonucléotide antisens, inhibiteur de la synthèse de l'apolipoprotéine B-100. Kynamro<sup>®</sup> est donc le premier médicament antisens systémique mis sur le marché.

Le mipomersen ou Kynamro<sup>®</sup>, administré en une injection sous-cutanée hebdomadaire de 200 mg, a été approuvé en complément d'un traitement hypolipémiant et d'un régime alimentaire pour réduire les taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL-C), d'apolipoprotéine B (Apo B), de cholestérol total (TC) et de cholestérol à lipoprotéines non de haute densité (non HDL-C) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (*homozygous familial hypercholesterolemia* - HoFH).

L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une maladie génétique rare caractérisée par l'incapacité de l'organisme à éliminer le cholestérol LDL, ou « mauvais » cholestérol, ce qui entraîne son accumulation à des concentrations anormalement élevées dans le sang. Aux États-Unis, cette maladie est une indication orpheline qui touche environ un patient sur un million. Pour les patients atteints d'HoFH, les infarctus du myocarde et les décès surviennent souvent avant 30 ans.

Le 24 décembre 2012, la FDA avait déjà accordé son approbation pour le lomitapide (le Juxtapid<sup>®</sup> de Aegerion Pharmaceuticals) administré sous forme de capsules pour les mêmes indications HoFH.



Autre rappel : le Fomivirsén (développé sous le nom de Vitravene<sup>®</sup>), a été approuvé par la FDA en août 1998 pour le traitement des infections à *Cytomegalovirus retinitis* en solution injectable intra-oculaire. Il s'agit d'un oligonucléotide phosphorothioate destiné à inhiber la réplication du cytomégalovirus humain

Source : Engineering & Biotechnology News (GEN) 1-30-2013

## SANTÉ & ENVIRONNEMENT

### • *Perturbateurs endocriniens : un nouveau suspect incriminé, le Cannabis*

Se référant au rapport de l'Institut de veille sanitaire sur les effets des perturbateurs endocriniens sur la fertilité, des experts tiennent à rappeler que parmi ces substances qui dérèglent le fonctionnement de notre système hormonal le cannabis a été oublié. Certaines de ces substances sont déjà bien connues comme les phtalates, le bisphénol, et les parabènes. Comme elles, le cannabis serait ainsi impliqué dans : (1) la baisse de la fonction sexuelle, la baisse de la fertilité, (2) la genèse de malformations génitales, (3) l'apparition de maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité.

Une réunion d'information scientifique s'est tenue à l'Assemblée nationale le mardi 27 février 2012 pour faire le point sur ce sujet délicat avec l'expertise du Professeur Jean Paul ESCANDE, Professeur de Médecine et spécialiste Santé-Environnement, et du Professeur Alfred BERNARD, Professeur de toxicologie et de pharmacologie appliquée à l'Université de Louvain Belgique.

### • *Un laiton antimicrobien pour lutter contre les maladies nosocomiales*

La société Favi, leader mondial en fonderie sous pression d'alliages cuivreux a mis au point un laiton antimicrobien ainsi qu'une gamme de produits dans cet alliage comme les poignées de porte, les interrupteurs... destinés aux hôpitaux soucieux de réduire le risque d'infections nosocomiales. L'efficacité antimicrobienne de cet alliage a été testée à l'hôpital privé nord parisien de Sarcelles et au CHU d'Amiens. Son laiton sans plomb ni nickel composé de cuivre, zinc et manganèse a démontré une efficacité comparable à celle du cuivre pur dans la lutte contre les microorganismes, dont les bactéries résistantes aux antibiotiques.

Source : L'usine nouvelle n° 3314 page 14

### • *Encore et toujours le bis-phénol A*

En collaboration avec l'hôpital Antoine-Béclère à Clamart, les chercheurs de *UMR Cellules souches et Radiations, Inserm U967 - CEA - Université Paris Diderot*) ont maintenu en vie dans des boîtes de culture des testicules foetaux humains pendant 3 jours en présence ou en absence de bisphénol A selon une méthodologie originale.

Cette méthodologie avait permis en 2009 de montrer, pour la première fois, que les phtalates inhibent le développement des futurs spermatozoïdes chez le fœtus humain. Dans ce nouveau travail, les chercheurs ont observé que l'exposition des testicules foetaux humains au bisphénol A réduit la production de testostérone, et celle d'une autre hormone testiculaire qui est nécessaire à la descente des testicules dans les bourses au cours du développement fœtal. Une concentration de bisphénol A égale à 2 microgrammes par litre dans le milieu de culture est suffisante pour induire ces effets. Cette concentration équivaut à la concentration moyenne généralement retrouvée dans le sang, les urines et le liquide amniotique de la population.

On sait que la testostérone produite par le testicule pendant la vie fœtale impose la masculinisation des organes génitaux internes et externes, qui, en l'absence de testostérone, évolueraient spontanément dans le sens femelle. De plus, il est probable que la testostérone joue également un rôle dans le développement du testicule lui-même. Ainsi l'exposition actuelle au bisphénol A des femmes enceintes pourrait être une des causes des défauts

congénitaux de masculinisation (type hypospadias et cryptorchidisme) dont la fréquence a globalement doublée depuis 40 ans.

Selon ces chercheurs l'espèce humaine est beaucoup plus sensible au bisphénol A que le Rat et la Souris.

Source : Differential effects of bisphenol A and diethylstilbestrol on human, rat and mouse fetal leydig cell function, N'tumba-Byn T. *et al.*, *PLoS One*. 2012; 7 (12): e51579. doi: 10.1371

## **ENTREPRISES & BIOTECHS DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ**

### **Des entreprises de biotechnologies à l'Institut Pasteur de Lille**

**GENOSCREEN** propose des prestations analytiques en génomique sur tous types de génomes (humain, animal, végétal, microbien) et des analyses et formations en bio-informatique, tant pour les équipes de recherches "académiques" que pour des recherches hospitalières ou industrielles. Cette entreprise de biotechnologie 100 % française a été créée sur le campus de l'Institut Pasteur de Lille en janvier 2001 et compte aujourd'hui plus de 25 salariés. Elle réalise plus de 80 % de son chiffre d'affaires hors de la métropole lilloise dont 30 % à l'export avec des clients de la Nouvelle-Zélande à la Gambie, en passant par Singapour et l'Arabie Saoudite. Les programmes de recherche et développement que GENOSCREEN mène en partenariat avec des unités de recherche de l'Institut Pasteur de Lille, de l'Inra et de l'Inserm, débouchent sur le développement d'outils moléculaires dans les domaines de la génétique de la maladie d'Alzheimer, du typage moléculaire microbien, et plus récemment encore de la biodiversité. On peut citer, par exemple, le kit de typage de la tuberculose vendu dans le monde entier ou encore le projet collaboratif Medialz (voir la lettre n° 5 introduction) porté par GENOSCREEN qui vise à créer un centre de référence, capable d'optimiser et d'accélérer la recherche sur la maladie d'Alzheimer et la valorisation et le transfert de cette recherche vers le patient.

**INNOBIOCHIPS** fabrique des solutions d'analyses biologiques et de diagnostics miniatures : des biopuces à peptides et protéines qui permettent de réaliser plusieurs dizaines d'analyses simultanément à partir d'un échantillon biologique réduit. Cette start-up créée en 2008 par 3 docteurs en biologie ou en chimie, valorise le savoir-faire et les compétences développées par le laboratoire de biologie et chimie du cancer, animé par le professeur Oleg MELNYCK (CNRS, Institut Pasteur de Lille, Université Lille Nord de France). Issue de la recherche, la jeune société s'est d'abord tout naturellement adressée aux chercheurs pour leur proposer une gamme de services sur mesure : synthèse de peptides, caractérisations d'anticorps, dosage de protéines en parallèle et autres analyses à façon. Ses biopuces permettent notamment aux chercheurs qui travaillent sur de petits animaux ou à partir de collections d'échantillons précieux, de récupérer un maximum d'informations avec un prélèvement restreint. Si les premiers clients ont été trouvés sur le campus lillois, INNOBIOCHIPS collabore désormais avec des équipes à travers toute l'Europe. Tout en continuant à travailler pour les laboratoires de recherche, INNOBIOCHIPS se lance maintenant dans le marché du diagnostic miniaturisé : grâce à ses biopuces, il est possible de récupérer en une seule manipulation des dizaines d'informations et donc disposer d'un diagnostic très complet en une analyse unique

**LUNGINNOV** produit l'Endocan, un biomarqueur de l'état des vaisseaux sanguins qui peut être utilisé pour le traitement des sepsis et des cancers. L'Endocan ou endothelial cell specific molecule (ESM-1) a été découvert en 1996 par Philippe LASALLE et ses collaborateurs de l'équipe Immunité pulmonaire du CIIL (CNRS, Inserm, Institut Pasteur de Lille). Sa structure biochimique a été caractérisée en 2001. Les biomarqueurs Endocan évaluent les dysfonctionnements des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Un élément pertinent de diagnostic en cas de sepsis (ensemble de symptômes conduisant à la défaillance des organes) ou de cancer. Chaque année en France, 500 à 600 000 malades entrent en soins intensifs dont 75 000 atteints d'un sepsis grave. Le test proposé par LUNGINNOV, à partir d'une simple prise de sang, permettrait de les identifier immédiatement et donc de mettre en place très rapidement le traitement adapté à ces patients au pronostic très mauvais (30 à 40 % de mortalité). De même, dans les traitements du cancer, l'Endocan permet d'évaluer l'effet des médicaments antiangiogéniques afin d'adapter rapidement les doses.

\* \*  
\*