



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° 17

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.

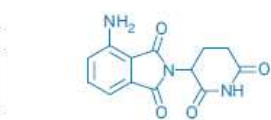
SOMMAIRE

Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation	2
Médicaments approuvés par la FDA en 2013	2
Rapprochement franco-allemand Biovalley et Biopro au sein de la filière vie et santé	2
Innovations scientifiques et thérapeutiques	3
1. Comment un excès de protéines peut rendre un cancer plus résistant (F)	3
2. Diabète de type 1 : un pancréas bio-artificiel prochainement testé chez l'homme (P)	3
3. Maladie de Parkinson une avancée capitale grâce à la thérapie génique (C)	4
4. Nouveaux traitements pour les leucémies lymphoïdes chroniques : ibrutinib & idelalisib (C)	4
5. La pirfénidone : résultats de phase III dans la fibrose pulmonaire idiopathique (C)	5
6. Feu vert européen pour la bédaquiline ou Sirturo® (C)	6
7. Cellules souches : une norme qualité pour les comparer (F)	7
8. Un nouveau mécanisme de résistance bactérienne (F)	7
9. Un tétrahydrocannabinol à courte durée d'action (P)	8
10. Diabète de type 2 et facteurs épigénétiques (F)	8
Santé et Environnement	9
11. Dépollution des sols	9
Biotechs dans le domaine de la santé	9
NÉOVACS	9
DNA THERAPEUTICS	10

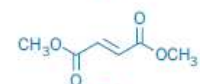
DES GÉNÉRALITÉS SUR L'INNOVATION OU DES MESURES POUR L'INNOVATION

• Médicaments approuvés par la FDA en 2013

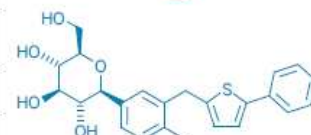
DRUG NAME	ACTIVE INGREDIENT	MARKETER	MODE OF ACTION	INDICATION
Nesina	Alogliptin	Takeda	DPP-4 inhibitor	Type 2 diabetes
Kynamro	Mipomersen sodium	Isis/Genzyme	ApoB-100 synthesis inhibitor ■◆	Homozygous familial hypercholesterolemia
1 Pomalyst	Pomalidomide	Celgene	Thalidomide derivative; antiangiogenesis agent and immunomodulator ■	Multiple myeloma
Kadcyla	Ado-trastuzumab emtansine	Genentech	Antibody-drug conjugate pairing a HER2 blocker with a tubulin inhibitor ◆	HER2-positive, metastatic breast cancer
Osphena	Ospemifene	Shionogi	Selective estrogen receptor modulator	Dyspareunia (pain during sexual intercourse)
Lymphoseek	Technetium-99m tilmanocept	Navidea Biopharmaceuticals	Radioactive diagnostic	Lymph node mapping
Dotarem	Gadoterate meglumine	Guerbet	Gadolinium-based contrast agent	MRI of the brain, spine, and associated tissue
2 Tecfidera	Dimethyl fumarate	Biogen Idec	Immunomodulator ◆	Multiple sclerosis
3 Invokana	Canagliflozin	Johnson&Johnson	Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor ◆	Type 2 diabetes
Breo Ellipta	Fluticasone furoate and vilanterol inhalation powder	GlaxoSmithKline	Corticosteroid and a long-acting β_2 -adrenergic agonist	COPD
Xofigo	Radium-223 dichloride	Bayer	α -Particle-emitting radioactive agent ◆	Metastatic castration-resistant prostate cancer
Tafinlar	Dabrafenib	GSK	BRAF inhibitor ■	Melanoma expressing the BRAF V600E gene mutation
Mekinist	Trametinib	GSK	MEK inhibitor ■◆	BRAF V600E or V600K gene-mutation-positive tumors
4 Gilotrif	Afatinib	Boehringer Ingelheim	EGFR, HER2, and HER3 inhibitor ■	Non-small-cell lung cancer featuring EGFR mutations
5 Tivicay	Dolutegravir	ViiV (GSK/Pfizer)	Integrase strand transfer inhibitor	HIV-1 infection
6 Brintellix	Vortioxetine	Takeda/Lundbeck	Serotonin modulator and reuptake inhibitor	Major depressive disorder
Duavee	Conjugated estrogens/ bazedoxifene	Pfizer	Conjugated estrogen and an estrogen agonist/antagonist	Hot flashes associated with menopause
Adempas	Riociguat	Bayer	Soluble guanylate cyclase stimulator ■◆	Pulmonary hypertension
Opsumit	Macitentan	Actelion Pharmaceuticals	Endothelin receptor blocker ■	Pulmonary arterial hypertension
Vizamyl	Flutemetamol-18 injection	GE Healthcare	Radioactive diagnostic	Evaluation of Alzheimer's disease and dementia
Gazyva	Obinutuzumab	Genentech	Anti-CD20 antibody ●■	Chronic lymphocytic leukemia
Aptiom	Eslicarbazepine acetate	Sunovion Pharmaceuticals	Voltage-gated sodium channel inhibitor	Epileptic seizures
7 Imbruvica	Ibrutinib	Pharmacyclics/ J&J	BTK inhibitor ●■◆	Mantle cell lymphoma
Luzu	Luliconazole	Valeant	Imidazole antifungal	Fungal infections
Olysio	Simeprevir	J&J	Protease inhibitor	Hepatitis C virus
8 Sovaldi	Sofosbuvir	Gilead	Nucleotide analog polymerase inhibitor ●	Hepatitis C virus
Anoro Ellipta	Umeclidinium and vilanterol inhalation powder	GSK	Long-acting muscarinic antagonist plus a long-acting β_2 -adrenergic agonist	COPD



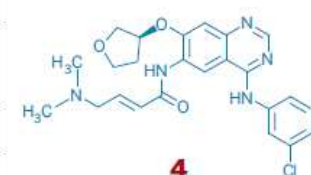
1



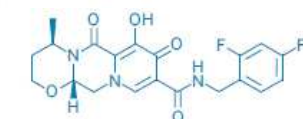
2



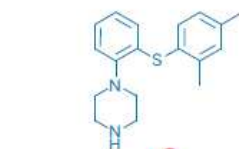
3



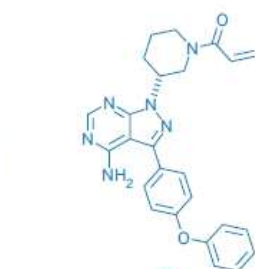
4



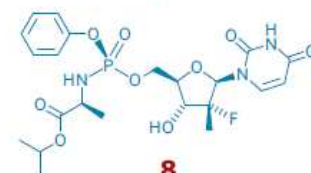
5



6



7



8

Source : *Chemical & Engineering News* 2014; 92 (4) : 10-13
<https://cen.acs.org/magazine/92/09204.html>

• Rapprochement franco-allemand Biovalley et Biopro au sein de la filière vie et santé

Le pôle de compétitivité Alsace BioValley a conclu un partenariat avec Biopro Bade-Wurtemberg, une agence publique régionale soutenant l'innovation dans les technologies médicales, les biotechnologies et l'industrie pharmaceutique.

En développant l'innovation et la coopération entre entreprises et organismes de recherche dans le secteur de la Santé, ces deux régions pourront ainsi amplifier leur croissance économique en s'appuyant sur leurs forces respectives.

Concrètement, ce partenariat se traduira par le montage d'événements et de projets d'innovation communs. A titre d'exemple dans le développement de nouveaux médicaments, Didier FROMMWEILER, directeur d'Alsace BioValley, cite l'accès à la plateforme technologique FGATC (French German Advanced Translational Center). Actuellement en cours d'implantation à Strasbourg, la plateforme associe l'Université de Strasbourg, le Centre Allemand de recherche contre le cancer, l'université de Heidelberg/Mannheim et le groupe pharmaceutique Sanofi.

Source : MyPharma, édition du 18-03-2014

<http://www.mypharma-editions.com/alsace-biovalley-signe-un-partenariat-avec-le-cluster-allemand-biopro>

INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THÉRAPEUTIQUES

1. Comment un excès de protéines peut rendre un cancer plus résistant

Nicolas LACOSTE et Adam WOOLFE, de l'équipe Dynamique de la chromatine, dirigée par Geneviève ALMOUZZI, viennent de révéler un scénario qui pourrait expliquer les résistances de certains cancers à des traitements particuliers. Les résultats de leurs travaux sont publiés dans *Molecular Cell*.

Dans le noyau des cellules, de petites protéines basiques appelées histones compactent l'ADN selon un motif répété comme des perles le long d'un collier. Ces histones présentent des formes dites variants, qui se distribuent de manière particulière le long des chromosomes. Le variant CenH3, est spécifiquement présent au centromère, point d'ancrage des chromosomes nécessaire pour leur guidage au moment de la division cellulaire.

Les premières analyses de Nicolas LACOSTE, ingénieur biochimiste, et Adam WOOLFE, post-doctorant bio-informaticien, ont montré que dans un cancer sur deux et notamment dans les cancers les plus agressifs, CenH3 est présente en quantité supérieure à la normale. Ils ont initié un travail multidisciplinaire avec des collègues allemands du réseau européen EpiGeneSys et une équipe japonaise. Ce travail a permis la cartographie à haute résolution de CenH3 sur tout le génome, et de démontrer que l'excès de CenH3 se retrouve non seulement au niveau du centromère, mais également le long des bras des chromosomes. L'équipe a déterminé ensuite comment cette localisation inappropriée était contrôlée. De façon surprenante, les cellules surexprimant CenH3 sont plus résistantes aux traitements anticancéreux qui génèrent des cassures dans l'ADN.

Une nouvelle hypothèse pour expliquer la résistance à de tels médicaments émerge. La localisation aberrante de CenH3 offre des sites alternatifs de formation de nouveaux centromères pour ancrer les morceaux d'ADN cassés. Les « micro » chromosomes ainsi formés, au lieu d'être perdus, pourraient alors rejoindre les autres chromosomes lors de chaque division. Ainsi, ces cellules cancéreuses conserveraient l'essentiel de leur matériel génétique, préservant leur capacité à se diviser et à survivre. Les auteurs de cette étude poursuivent maintenant leurs travaux pour tester cette hypothèse.

Source : Mislocalization of the Centromeric Histone Variant CenH3/CENP-A in Human Cells Depends on the Chaperone DAXX; Lacoste N. *et al.*; *Molecular Cell*, 2014; 53 (4): 631-44 [doi: 10.1016/j.molcel.2014.01.018]

2. Diabète de type 1 : un pancréas bio-artificiel prochainement testé chez l'Homme

Depuis 1996, les équipes du CHU de Montpellier, du Centre de transfert de technologie du Mans (CTTM), de la société Defymed à Strasbourg (émanation du Centre européen d'étude du diabète) et de la société Statice spécialisée dans les microtechniques à Besançon, bénéficient de financements européens pour mener des recherches sur la création d'un pancréas bio-artificiel. Pendant plus de quinze ans, elles ont ainsi œuvré pour aboutir à l'élaboration d'une « poche en tissus perméables remplie de cellules qui sécréteront de l'insuline de manière quasi physiologique » avait décrit simplement au printemps dernier le professeur Eric RENARD, coordonnateur du département d'endocrinologie-diabétologie-nutrition du CHU de Montpellier. La « poche » de dix centimètres de côté doit être implantée sous la peau de l'abdomen du patient et lui permettre de se passer de

l'injection d'insuline. Le dispositif a été baptisé « MAILPAN » (Macroencapsulation des Ilots Pancréatiques). Déjà testé avec succès chez la souris, le dispositif fait désormais l'objet de nouvelles évaluations chez le porc et le macaque. Des essais pourraient être lancés chez l'Homme d'ici 2015. Initialement, douze malades de Languedoc Roussillon et quatre patients britanniques (coordonnés par des équipes d'Oxford) pourraient recevoir ce système. Ce dernier présente de nombreux avantages par rapport à une « greffe classique ». Il ne nécessite en effet bien sûr pas de prise de traitements antirejet comme l'a rappelé le directeur général du CCTM, Hervé PICHON. Par ailleurs, des cellules animales (de porc notamment) peuvent être utilisées ce qui permet de contourner les problèmes liés à la pénurie d'organes.

L'amélioration de la prise en charge des diabétiques de type 1 est un domaine dans lequel le CHU de Montpellier et l'équipe du docteur RENARD se sont déjà illustrés par le passé (*voir* Lettre n° 1 §12). En octobre 2011, il avait ainsi participé à une première mondiale : le test chez un patient au cours d'une nuit d'un pancréas artificiel fortement miniaturisé destiné au contrôle des hypoglycémies nocturnes, résultat de la combinaison entre un capteur et une pompe à insuline portable. Le dispositif dont l'originalité reposait sur sa taille et son caractère parfaitement transportable, avait été mis au point en collaboration par le CHU de Montpellier, les Universités de Padoue et celles de Charlottesville et Santa Barbara, tandis que l'expérimentation menée parallèlement chez un patient français et un patient italien s'était révélée, un succès.

Contribution : Jean-Paul CHIRON

Source : *J Int Médecine* publié le 25.02.2014

http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/e-docs/diabete_de_type_1_un_pancreas_bio_artificiel_prochainement_teste_chez_lhomme_143904/document_actu_pro.phtml

3. Maladie de Parkinson une avancée capitale grâce à la thérapie génique

Une équipe franco-anglaise (AP-HP, Inserm, UPEC, CEA/Mircen, Oxford Biomedica, Cambridge University) a mené une étude clinique de phase I/II de thérapie génique chez des patients souffrant d'une forme évoluée de la maladie de Parkinson. Quinze patients ont pu bénéficier de ce nouveau traitement consistant à injecter un vecteur exprimant les gènes de trois enzymes indispensables à la biosynthèse de dopamine, qui fait défaut dans la maladie de Parkinson. Grâce à cette thérapie, certaines cellules dans le cerveau se mettent de nouveau à fabriquer et à sécréter la dopamine. Chez tous les patients, les symptômes moteurs de la maladie ont été améliorés, jusqu'à 12 mois après l'administration du traitement.

Avec un recul de quatre ans, cette étude démontre à ce stade l'innocuité et la tolérance du vecteur lentiviral utilisé pour la première fois chez l'Homme. Cette étude a été coordonnée par le Pr Stéphane PALFI, chef du service de neurochirurgie de l'hôpital Henri-Mondor (AP-HP).

Les prochains développements cliniques du vecteur auront pour objectifs de valider une construction virale améliorée permettant d'induire une libération accrue de dopamine (phase IIa). Cette phase sera suivie de l'étude de l'effet thérapeutique de ProSavin® en comparant un groupe de patients traités à un autre groupe non traité (phase IIb). Cette étude pionnière de l'utilisation en thérapie génique d'un lentivirus injecté in-situ va certainement ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans les maladies du système nerveux.

Source : Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial; Palfi S. *et al.*; *Lancet* 2014 ; pii: S0140-6736(13)61939-X [doi: 10.1016/S0140-6736(13)61939-X]

4. De nouveaux traitements pour les leucémies lymphoïdes chroniques : ibrutinib & idelalisib

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, la plus fréquente des leucémies, est sujet à profondes modifications. L'un des traitements standards, l'association fludarabine, cyclophosphamide et rituximab, entraîne bien une rémission chez bien des patients mais les malades rechutent généralement au bout de cinq ans. Dès lors, les regards se tournent actuellement vers deux inhibiteurs de kinases, administrables par voie orale : il s'agit d'inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et de la phosphoinositide kinase (PI3K) qui semblent améliorer l'arsenal thérapeutique et pourraient supplanter la chimiothérapie actuelle.

L'ibrutinib de Pharmacyclics et Johnson & Johnson's, le premier de la classe des inhibiteurs covalents de la BTK a provoqué¹ des changements dans la pratique clinique, avant même d'être approuvé par la FDA à la mi-février 2013 pour la CLL puis en novembre 2013 pour le lymphome du manteau. Le taux de réponse globale était de 71 % au cours de cette phase II et le taux de progression de survie chez des patients n'ayant pas répondu aux autres traitements, de 75 % à 26 mois.

De son côté, Gilead Sciences a présenté² des données similaires pour l'idelalisib, un inhibiteur de PI3K δ . Ainsi une phase III combinant idelalisib plus rituximab *versus* rituximab plus placebo a été vite arrêté du fait de la supériorité écrasante de l'idelalisib. Toutefois, cet essai a été critiqué car le seul agent comparatif était le rituximab, lequel n'a jamais été approuvé par la FDA pour ce type de pathologie. Gilead a rétorqué que les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network ou NCCN, l'incluait. La FDA doit donc réexaminer l'idelalisib pour le traitement de la CLL en août prochain.

Alors que les indications premières des ibrutinib et idelalisib étaient l'arthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires, en raison de leur efficacité et de leur action prolongée, leur indication clinique s'est tournée vers les CLL³.

D'autres inhibiteurs de TBK et de PI3K sont dans les pipelines d'autres groupes pharmaceutiques dont l'inhibiteur de BTK covalent, de Celgène (fin de la phase I) mais aussi ceux d'Avila Therapeutics, de BMS etc. (*voir tableau ci-après*⁴).

Small-molecule Bruton's tyrosine kinase inhibitors in development

Company	Compound	Indications	Stage
Pharmacyclics, Janssen	Ibrutinib/PCL-32765	R/R CLL/SLL, MCL, FL, DLBCL, MM, indolent NHL, MALT/MZL	Phase Ib/II(break/)/Phase III (CLL/NHL)
Pharmacyclics, Janssen	PCL-32765 + rituximab	R/R CLL/SLL	Phase II
	PCL-32765 + ofatumumab(break/)/PCL-32765 + bendamustine and rituximab	High-risk CLL	Phase III
Avila Therapeutics, Celgene	AVL-292	CLL, B-cell NHL, WM	Phase Ib
Bristol-Myers Squibb	Dasatinib + fludarabine	R/R CLL/SLL	Phase II
University of Southern California	LFM-A13	B-cell malignancies	Preclinical
Ono Pharmaceutical	ONO-WG-307	B-cell malignancies	Preclinical
Genentech, Gilead	GDC-o834	B-cell malignancies	Preclinical

Abbreviations: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; R/R CLL/SLL, relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; MCL, mantle-cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; MM, multiple myeloma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; MALT/MZL, mucosa-associated lymphoid tissue/marginal zone lymphoma; WM, Waldenström macroglobulinemia.
(issu de la référence 4)

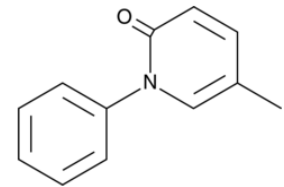
Sources :

1. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia; Byrd J.-C. *et al.*; *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (1): 32-42 [doi: 10.1056/NEJMoa1215637]
2. PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma; Gopla A.-K. *et al.*; *N. Engl. J. Med.* 22 Jan 2014
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1314583#t=article>
3. Kinase inhibitors overachieve in CLL; Graber K.; *Nature Rev Drug Discovery* 2014; 13, :162-164 [doi:10.1038/nrd4259]
4. Novel Bruton's tyrosine kinase inhibitors currently in development; D'Cruz O.-J. and Uckun M.-F.; *Onco Targets Ther* 2013; 6: 161-176

5. La pirféridone : résultats de phase III dans la fibrose pulmonaire idiopathique

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie rare de cause inconnue, caractérisée par une atteinte progressive irréversible et diffuse du tissu pulmonaire. Elle atteint surtout les hommes âgés de plus de 50 ans et se manifeste par une gêne respiratoire progressive, avec toux sans crachats, évoluant par phases d'exacerbation vers une insuffisance respiratoire, mortelle en deux ans à cinq ans.

Jusqu'ici on ne connaissait pas de traitement médicamenteux stoppant ou ralentissant l'évolution de la maladie ou augmentant la durée de survie. Le seul traitement s'efforçait de maintenir au mieux la qualité de vie, notamment, par rééducation respiratoire et oxygénothérapie continue si nécessaire, l'état du patient motivant parfois une transplantation pulmonaire.



La pirfénidone (Esbriet[®]) a été approuvée en Europe pour le traitement de cette pathologie, suite à deux essais de phase III randomisés, double aveugle et contrôlé contre placebo incluant 662 patients (CAPACITY)¹. Refoulé pour plus d'informations par la FDA, la pirfénidone vient de faire l'objet d'un essai de phase III, l'essai ASCEND. Selon cet essai, la pirfénidone aurait atteint son objectif, à savoir ralentir la progression de la maladie². La capacité vitale forcée (CVF) serait améliorée. Toujours selon cet essai, la pirfénidone serait bien tolérée et le pourcentage d'événements indésirables serait de 14 % pour la pirfénidone *versus* 10,8 % pour le placebo. Bien que le second volet d'exploration, la dyspnée, ne soit pas encore achevé, le dossier devrait être prochainement resoumis à la FDA.

Toutefois, selon la revue prescrire³ de décembre 2012, sa balance bénéfices-risques est défavorable, avis partagé par la HAS. Près de 15 % des patients ont arrêté le traitement du fait d'effets indésirables. Des effets indésirables graves, surtout cutanés, cardiaques et digestifs, ont été signalés et un effet cancérigène est plausible. D'autres effets indésirables sont à prévoir du fait des propriétés immunodépresseuses de cette substance. Cet avis n'a pas varié en 2014.

Doutes partagés par beaucoup de pneumologues⁴.

Son mode d'action repose sur l'inhibition de la synthèse du TGFbeta, un médiateur chimique qui contrôle de nombreuses fonctions cellulaires, dont la prolifération et la différenciation, et joue un rôle clé dans la fibrose. Il inhibe également la synthèse du TNF-alpha, une cytokine dont on sait qu'elle joue un rôle actif dans les inflammations.

Sources :

1. Pirfenidone: an update on clinical trial data and insights from everyday practice; Kreuter M.; *Eur Respir Rev.* 2014; 23 (131): 111-7 [doi: 10.1183/09059180.00008513]
2. Phase III success revives interMune's Pirfenidone; *Genetic Engineering News New Highlights* 2014, Feb 25 <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/phase-iii-success-revives-intermune-s-pirfenidone/81249544/>
3. Fibrose pulmonaire idiopathique : éviter la pirfénidone; *Revue Prescrire* 2012 ; 32 (350): 888-91
4. Management of idiopathic pulmonary fibrosis in France: A survey of 1244 pulmonologists; Cottin V *et al.*; *Respir Med.* 2014; 108 (1): 195-202 [doi: 10.1016/j.rmed.2013.11.017]

6. Feu vert européen pour la bédaquiline ou Sirturo[®]

En tant que nouveau traitement contre la tuberculose multirésistante, le Sirturo (bédaquiline), a reçu une autorisation temporaire conditionnelle de mise sur le marché (AMM) par la Commission européenne. Le Sirturo a déjà été approuvé, fin 2012, aux États-Unis par la FDA, et avait recueilli un avis positif, en décembre, de l'Agence européenne du médicament (EMA). Environ 450 000 cas de tuberculose multirésistante surviennent chaque année dans le monde, soit environ 5 % de l'ensemble des tuberculoses. Les principales raisons de cette multirésistance qui provoque une mortalité élevée (170 000 dans le monde en 2012, selon l'OMS), sont des traitements incomplets ou mal suivis. Le Sirturo, premier représentant d'une nouvelle classe de médicament, agit en neutralisant une enzyme, dont le bacille *Mycobacterium tuberculosis*, encore appelé bacille de Koch (BK), se sert pour se multiplier et se propager dans l'organisme.

{ Pour plus amples informations, consulter réf 3 }

Sources :

1. http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2014/03/07/tuberculose-multiresistante-feu-vert-europeen-pour-un-nouveau-traitement_170381#sthash.mtT1vBot.dpuf
2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/12/news_detail_001999.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
3. A propos des Ivacaftor, bédaquiline, florbétapir, propanolol; Monneret C.; *Annales Pharm Fr* sous presse

7. Cellules souches : une norme qualité pour les comparer

D'après une étude publiée dans la dernière édition de la revue *Stem Cells Reports*, des chercheurs d'Harvard ont construit un indice d'évaluation des cellules souches cardiaques, afin de les comparer et de mesurer leur qualité. Pour bâtir une véritable industrie sur les cellules souches, il faut s'appuyer sur des normes, comme n'importe quelle industrie. Bien que la FDA se soit emparée de la question depuis 2011 pour les cellules utilisées en médecine régénérative, on est encore loin d'une standardisation. Pour accélérer le développement de cette bio-industrie - notamment pour l'évaluation préclinique de candidats médicament -, les chercheurs du groupe de Kevin PARKER, de l'Université Harvard, se sont intéressés à la qualité des cellules souches dès 2009. Ils ont visité des producteurs - commerciaux - de cellules souches cardiaques et se sont rendu compte qu'il n'y avait souvent - à l'époque - même pas de personne en charge de ces questions. Il a donc fallu définir des critères de qualité. Une démarche que les biologistes américains ont entamée dès 2010. Mais les cellules souches humaines commerciales qu'ils reçoivent sont trop inégales pour réaliser des tests de calibrage, ils se tournent vers des cellules souches murines. En travaillant à la fois sur des cellules souches embryonnaires et sur des cellules souches induites, de type iPS, les biologistes d'Harvard ont isolé 64 paramètres évaluant globalement la qualité d'une cellule souche cardiaque. Ces critères couvrent tous les champs fonctionnels et morphologiques de la génétique à l'électrophysiologie en passant par des éléments structurels et contractiles.

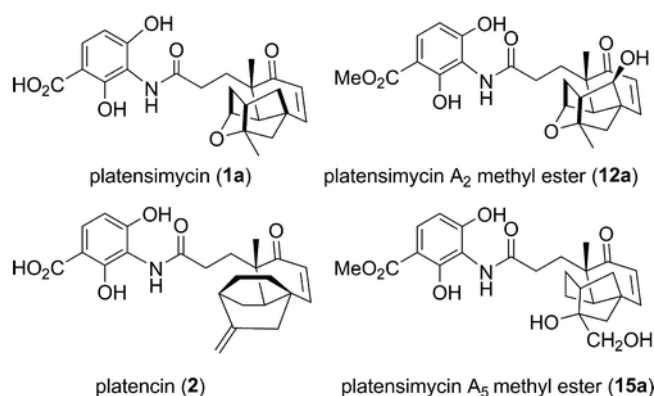
Pour comparer les protocoles de différenciation, ils ont développé « l'indice de SHEEHY », du nom du jeune chercheur qui l'a conçu, qui combine plusieurs paramètres de qualité et permet d'évaluer si une lignée est plus ou moins proche des cellules souches embryonnaires. Le groupe de Kevin PARKER propose ainsi une véritable plateforme technique.

Source : Quality Metrics for Stem Cell-Derived Cardiac Myocytes;
Sheehy S.-P. *et al.*; *Stem cells reports* 2014; 2 (3): 282-94

8. Un nouveau mécanisme de résistance bactérienne

Des chercheurs du Scripps¹ ont mis en lumière, un nouveau mécanisme de résistance qui pourrait avoir un impact sur la découverte de nouveaux antibiotiques plus puissants. Ils se sont intéressés au fait que *Streptomyces placentis* se protège vis-à-vis d'autres bactéries en produisant des composés antibactériens. Ces composés, isolés par Merck en 2011² du nom de platensimycine (PTM) et platencine (PTN) interfèrent avec la synthèse d'acides gras essentiels à la formation de la paroi bactérienne et donc à l'existence même des bactéries. La platencine inhibe deux enzymes impliqués dans cette biosynthèse, la platensimycine n'en inhibe qu'un seul.

La question qui se pose : pourquoi ces composés tuent-ils les autres bactéries alors qu'ils sont sans effet sur *Streptomyces placentis* ? Grâce à la génétique et à la bioinformatique, ces chercheurs ont identifié les deux mécanismes complémentaires qui lui confèrent cette résistance. Deux gènes sont impliqués : les gènes PtmP3 et FabF. Ces deux gènes interviennent dans une autre voie de biosynthèse des acides gras, voie insensible au PTM et au PTN. Cette constatation ouvre de nouvelles perspectives en termes de nouvelle voie de recherche d'antibiotiques.

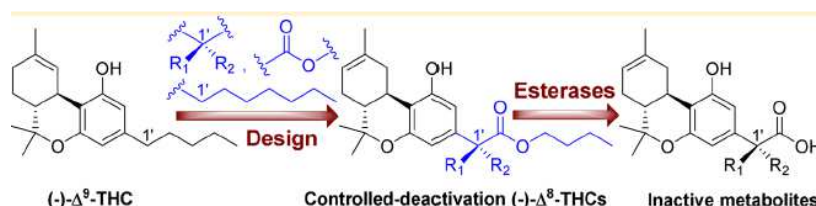


Sources :

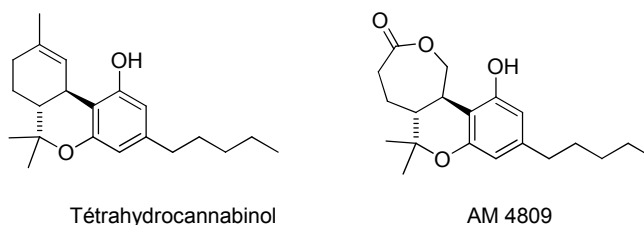
1. *Genetic Engineering & Biotechnology News*. News Highlights Feb 21, 2014
<http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/bacterial-resistance-mechanism-exposed-new-antibiotics-may-follow/81249538/>
2. Platensimycin and Platencin Congeners from *Streptomyces placentis*;
C Zhang *et al.*; *J. Nat. Prod.* 2011 ; 74 (3), 329–340. [doi: 10.1021/np100635f]

9. Un tétrahydrocannabinol à courte durée d'action

Rappelons tout d'abord que le Δ -9-tétrahydrocannabinol est le principal ingrédient actif du cannabis dont le mode de consommation le plus fréquent est l'inhalation. La variabilité de la teneur en THC dans la substance végétale, qui a considérablement augmenté au cours des dernières années, aboutit à des concentrations tissulaires également variables de THC après l'inhalation, mode de consommation qui est lui-même une source de fluctuation. Par inhalation, la biodisponibilité du THC est en moyenne de 30 %. Après une cigarette, contenant 3,55 % de THC, le pic plasmatique obtenu environ dix minutes après l'inhalation est voisin de 160 ng/mL. La décroissance sanguine du THC est très rapide, de type multiphasique, contemporaine d'une augmentation de la concentration tissulaire. C'est elle qui est responsable des effets pharmacologiques. Le THC subit ensuite une intense séquestration dans les graisses corporelles, principaux sites de stockage.



L'utilité clinique du tétrahydrocannabinol (THC) pour le traitement du glaucome est limitée par l'incapacité d'en séparer les actions cliniques potentielles des effets neuropsychologiques et comportementaux indésirables. Aussi des chercheurs du groupe de Makriyannis ont mis au point² un analogue dont la durée d'action est beaucoup plus brève que celle du tétrahydrocannabinol, ce qui devrait limiter les effets psychotropes secondaires. Pour cela ils ont remplacé un des trois noyaux hexacycliques du THC par un cycle lactonique à sept chaînons. Ce dernier composé, baptisé AM4809, est par ailleurs beaucoup plus affiné pour le récepteur cannabinoïde CB₁ que le THC (4,6 nM).



Source : Controlled-deactivation cannabinergic ligands;
Sharma R. *et al.* ; *J Med Chem.* 2013; 56 (24): 10142-57 [doi: 10.1021/jm4016075]

10. Diabète de type 2 et facteurs épigénétiques

D'après les travaux menés par des chercheurs suédois, les patients atteints d'un diabète de type 2 verraient leur ADN modifié par des facteurs épigénétiques, et tout particulièrement dans les zones contenant des gènes nécessaires à la synthèse de l'insuline.

Ainsi dans cette étude, les auteurs se sont intéressés à l'épigénétique, c'est-à-dire l'analyse des modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes ne s'accompagnant pas de changements des séquences nucléotidiques. L'expression d'un gène peut, par exemple, être influencée par une modification chimique de l'ADN : la méthylation de cytosine en 5-méthylcytosine dans les dimères CpG de l'ADN. Selon le nombre de CpG et leur localisation, une faible méthylation se traduit le plus souvent par une forte expression du gène alors qu'un haut niveau de méthylation réprime l'expression du gène.

Ils ont, pour cela, analysé la méthylation de la cytosine en méthylcytosine dans les îlots de Langerhans de diabétiques *versus* ceux de non diabétiques et montré que 1649 sites CpG et 853 gènes présentaient une méthylation différente chez les diabétiques. Parmi les loci associés au diabète *TCF7L2*, *FTO* et *KCNQ1*. Sont également impliqués les loci *CDKN1A*, *PDE7B*, *SEPT9* and *EXOC3L2*.

Ces modifications sont en relation directe avec la sécrétion d'insuline et son exocytose des cellules pancréatiques β , de même qu'avec la sécrétion de glucagon à partir des cellules α .

En résumé, cette étude a montré que l'altération de méthylation de l'ADN, au sein des îlots de Langerhans, perturbait la sécrétion d'insuline et expliquait l'apparition de diabète de type 2.

Source : Genome-Wide DNA Methylation Analysis of Human Pancreatic Islets from Type 2 Diabetic and Non-Diabetic Donors Identifies Candidate Genes That Influence Insulin Secretion;
Dayeh T. *et al.*; PLoS Genet. 2014; 10 (3): e1004160 [doi: 10.1371/journal.pgen.1004160]

SANTÉ & ENVIRONNEMENT

11. Dépollution des sols

Valgo, dont le siège est à Portet-sur-Garonne (Haute-Garonne), travaille à la mise au point d'un processus de dépollution de sols contaminés par des métaux lourds (ou éléments traces métalliques) à partir de géraniums odorants. Les premiers travaux en laboratoire ont fait leur preuve sur le plomb, le zinc, l'arsenic, le nickel, le chrome et le mercure. Le principe repose sur la phytoextraction des plantes sélectionnées et sur l'utilisation d'une solution déminéralisante.

Le projet, baptisé DéPlass Métaux, est conduit en partenariat avec le laboratoire Ecolab (unité mixte de recherche de l'INPT-UPS-CNRS), à Auzerville-Tolosane, dans l'agglomération toulousaine. Un premier site pilote a été retenu à Graulhet (Tarn), sur une friche d'une ex-mégisserie. Les premiers géraniums seront plantés en avril.

Ce projet a reçu le trophée Inn'Ovations Innovation et formation par la recherche.

La reconquête des friches industrielles en zone périurbaine pour y construire logements, espaces verts ou bureaux est en marche. Seul hic, comment prendre en charge les sites orphelins (sans exploitant) et assumer leurs coûts de dépollution, ou encore comment inciter les industriels à vendre les terrains qu'ils gèlent en raison des incertitudes juridiques liées à leurs responsabilités environnementales ?

Créée en 2000 par Xavier AZAL-BERT, un financier, et François BOUCHÉ, un ingénieur, la PME Valgo (Toulouse, Haute-Garonne) a identifié le « business model » adéquat. Plutôt que de réhabiliter seulement les sols contaminés, elle acquiert les terrains, réalise les phases de déconstruction, dépollution et développement économique-immobilier. Une approche qui nécessite « *de l'expertise technique pour maîtriser les coûts de dépollution et de déconstruction, et de l'expertise financière pour apprécier la qualité du projet et les conditions de sortie économiques* », souligne Eric BRANQUET, le directeur technique de Valgo Remédiation. Sur la base de deux expériences réussies : la reconversion du site de l'usine de stratifiés Formica à Quillan (Aude) et de l'Atelier des roues d'Arles (Bouches-du-Rhône), Valgo a affiné son modèle.

Source : <http://www.ecolab.omp.eu/ACTUALITES/Laureat-33e-concours-des-innovation>

BIOTECH DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

- **NÉOVACS**

Néovacs, leader de la vaccination thérapeutique pour le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires, annonce que le Comité indépendant de surveillance de l'étude (Independent Data and Safety Monitoring Board - iDSMB) en charge du suivi de la tolérance dans l'étude de phase II b du TNF-Kinoïde dans la polyarthrite rhumatoïde, a remis un rapport positif concernant l'étude clinique en cours. Cette étude clinique vise à démontrer l'efficacité du vaccin thérapeutique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cet essai randomisé, international, mené en double aveugle *versus* placebo dans une dizaine de pays d'Europe centrale et orientale et au Liban, porte sur 140 patients. Les résultats sont attendus au 4^{ème} trimestre 2014.

Néovacs réalise également des travaux précliniques sur l'IFN-Kinoïde dans les infections virales chroniques, le VEGF-Kinoïde dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et le cancer (tumeurs solides), et sur

l'IL-4 Kinoïde dans l'allergie. L'ambition de cette « approche Kinoïde » est de permettre aux patients de mieux supporter un traitement à vie qui serait plus efficace, bien toléré et très souple dans son administration.

Source : www.neovacs.fr et voir Lettre n° 10

- ***DNA THERAPEUTICS***

Il s'agit d'une société biopharmaceutique au stade d'essai clinique, issue de la recherche publique française (Institut Curie, CNRS, Inserm, Muséum national d'histoire naturelle) qui développe une nouvelle classe de médicaments qui ciblent les cancers résistants aux traitements conventionnels. Ces derniers endommagent l'ADN cellulaire pour conduire à la mort des cellules cancéreuses. Cependant, il existe de nombreuses voies de réparation de l'ADN qui créent des phénomènes de résistance aux traitements.

DNA Therapeutics propose d'inhiber efficacement l'activité de réparation de l'ADN. Pour cela, la société développe un concept novateur, un système de brouillage de la détection et de la signalisation cellulaires des dommages causés à l'ADN, et ce, en amont de ses multiples voies de réparation. De nombreux résultats précliniques et les premières données cliniques montrent la capacité de Dhait/DT01 d'améliorer l'efficacité des traitements anticancéreux existants sans toxicité supplémentaire. Cela indique qu'il s'agit d'un nouveau médicament ciblé prometteur, bénéficiant à de nombreux patients, et élargissant le marché de la radiothérapie, la chimiothérapie et autres traitements du cancer.

La mission de DNA Therapeutics est de combler le fossé entre la recherche translationnelle d'une nouvelle classe d'inhibiteurs de réparation de l'ADN et de leur développement au stade avancé. Convaincu du grand potentiel de sa plate-forme technologique, DNA Therapeutics recherche un partenariat industriel afin de partager et de réduire les risques. En s'appuyant sur les ressources et les compétences de partenaires, elle a pour objectif d'accélérer le temps de développement et de commercialisation de ces nouveaux médicaments anticancéreux.

Pépinière Genopole Entreprises - 4 rue Pierre Fontaine 91058 EVRY Cedex - Tel : 01 60 87 89 01

Site Web : www.dna-therapeutics.com

* *

*