



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° 18

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
Stratégie nationale de recherche : Rapport de l'atelier 4 - Santé et bien-être	2
Innovations scientifiques et thérapeutiques	2
1. Des biomarqueurs sanguins pour prédire la maladie d'Alzheimer ? (F)	2
2. Une protéine clef dans la maladie d'Alzheimer (F)	3
3. Les spectinamides, une nouvelle classe d'antituberculeux hémi-synthétiques (P)	4
4. L'avancée des théranostiques (C)	4
5. Un nouveau test de détection de cancer colorectal (P)	5
6. Les statines, un espoir contre la sclérose en plaque (P)	5
7. Chimie biologique : un nouvel oligonucléotide compatible avec le vivant (F)	6
8. Le tanazumab, toujours sur la sellette (C)	6
9. L'enzyme MTH1 nouveau talon d'Achille des tumeurs solides (P)	7
10. La prégnenolone peut protéger le cerveau de l'intoxication au cannabis (F)	7
Santé et Environnement	8
11. Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge	9
12. Encore le bis-phénol A	9
Biotechs dans le domaine de la santé	9
INVECTYS, GENFIT	9

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

• Stratégie nationale de recherche Rapport de l'atelier 4 : Santé et bien-être

L'atelier a réuni, sous la présidence du Professeur Philippe KOURILSKY, des représentants de sept ministères, des alliances Aviesan, Athena et Allenvi, ainsi que des institutions publiques du domaine de la santé (universités et écoles, agences) et des entreprises (pharmacie, biotechnologies et dispositifs médicaux) lors de deux séances de quatre heures chacune les 13 et 26 février 2014. Les travaux de l'atelier ont été menés conformément aux instructions du Comité Opérationnel. Ils ont conduit à des conclusions unanimes et montré une très forte convergence entre les aspirations des acteurs publics et industriels.

1. Parmi les points importants de ce rapport on peut noter en exergue que le défi santé bien-être recouvre de multiples disciplines de recherche :

- Description et compréhension des mécanismes du vivant au niveau moléculaire, cellulaire, tissulaire, et organique par la biologie et la physiologie ;
- Description des maladies et des handicaps, classification nosologique, compréhension biologique des désordres par la médecine ;
- Appréhension des causes possibles et du retentissement des maladies au niveau de la personne, de la société, et de l'environnement par l'épidémiologie, les sciences humaines et sociales, et les sciences de l'environnement ;
- Conception et évaluation des interventions préventives, thérapeutiques ou compensatoires sur des cibles biologiques, physiques, comportementales, sociétales, ou environnementales par la pharmacie, les biothérapies, les technologies pour la santé, et les actions de santé publique ;
- Étude des réponses apportées par la société pour la promotion de la santé, la prévention des maladies et des handicaps, les besoins de prise en charge, de réhabilitation et les demandes socio-médicales en général par les analyses socio-économiques de la santé des populations.

2. La position de principe est la suivante :

Les recherches en santé, quelle que soit la discipline concernée, convergent vers un objectif commun : « mieux connaître l'humain dans l'individu, la personne et la société afin de garantir la meilleure santé possible le plus longtemps possible ».

Source : <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid24538/strategie-nationale-de-recherche.html>
http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Strategie_Recherche/22/8/Rapport_atelier_4_314228.pdf (Bilan de l'atelier 4)

INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THÉRAPEUTIQUES

1. Des biomarqueurs sanguins pour prédire la maladie d'Alzheimer ?

Un simple test sanguin, pratiqué chez 525 individus de plus de 70 ans, devrait permettre de prédire si un individu sain est susceptible de développer des symptômes de démence, type Alzheimer, dans les deux ou trois années à venir¹. Les auteurs de ce test, non invasif, effectué au « Georgetown University Medical Center in Washington DC » par le neurologue Howard FEDEROFF ont suivi les sujets durant cinq ans. Au bout de trois ans, ils ont comparé un groupe de 53 personnes ayant développé une forme précoce d'Alzheimer ou des problèmes cognitifs à un groupe témoin de 53 personnes non atteintes et ont découvert que le niveau de dix lipides mesuré par spectrométrie de masse, était plus bas chez les premières que chez les secondes. Les chercheurs ont ensuite reproduit le résultat en aveugle chez des malades confirmés d'Alzheimer comparés à des personnes non atteintes avec un taux de précision de 90 %.

Si de plus larges études confirmaient ces résultats, une telle découverte pourrait avoir un impact majeur en termes de lutte préventive, donc avant qu'il ne soit trop tard, contre les dégénérescences cérébrales.

Les autres approches prédictives sont basées :

- soit sur la détection² de la protéine bêta-amyloïde (Aβ42) ou sur l'expression de Tau total ou Tau phosphorylé, Tau-2181 obtenu à partir du fluide cérébraux spinal (CSF) : valeur prédictive faible selon les auteurs de cet article, confirmant seulement le diagnostic clinique ;
- soit sur les rapports entre Aβ42 et Aβ42/tau à partir du sang, mais ces études se sont montrées jusqu'ici décevantes ;
- soit sur une détection de 18 biomarqueurs du plasma³⁻⁵, la plupart liés à l'inflammation.

Sources :

1. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults; Mapstone M. *et al.*; *Nature Med.* 2014; 20, 415-18 [doi:10.1038/nm.3466]
1. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study; Hansson O. *et al.*; *Lancet Neurol.* 2006; 5 (3): 228-34 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70355-6]
2. Biomarkers of Alzheimer disease in plasma; Irizarry M.-C.; *NeuroRx* 2004; 1 (2): 226-34
3. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins; Ray S. *et al.*; *Nat. Med.* 2007; 13, 1359-62 [doi:10.1038/nm1653]
4. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease; Doecke J.-D. *et al.*; *Arch. Neurol.* 2012; 69 (10): 1318-25 [doi:10.1001/archneurol.2012.1282]

2. Une protéine clef dans la maladie d'Alzheimer

Une équipe de l'Université de Harvard aux États-Unis a mis au jour l'existence d'une protéine dont le rôle serait primordial dans le développement de cette maladie. À terme, cette découverte devrait permettre de créer de nouvelles molécules capables de protéger le cerveau de l'apparition de la maladie.

À l'origine de cette découverte, un constat tout simple. Pourquoi la maladie d'Alzheimer affecte-t-elle principalement les personnes âgées, pour quelles raisons certaines personnes vivent au-delà de 100 ans avec un cerveau sain ? La réponse à ces questions tient en quatre lettres : REST (pour RE1-Silencing Transcription factor), le nom de code de la protéine identifiée par les chercheurs. Active pendant le développement du cerveau du fœtus, cette protéine est réenclenchée plus tard dans la vie afin de protéger les neurones d'agressions extérieures, à commencer par les effets anormaux de l'exposition à d'autres protéines. Or REST est absente chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de légers troubles cognitifs.

En analysant les bases de données cérébrales compilées grâce à d'autres études, les chercheurs se sont rendus compte que les cerveaux des jeunes adultes âgés de 20 à 35 ans contenaient peu de protéines REST. En revanche, ceux qui avaient entre 73 et 106 ans en avaient beaucoup. Et ces niveaux augmentaient à mesure que les personnes vieillissaient tant qu'ils ne développaient pas de démence.

Plus les symptômes empiraient, plus le niveau de protéines REST baissait. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le nombre de REST diminuait drastiquement dans des zones critiques du cerveau telles que le cortex préfrontal et l'hippocampe, responsables de l'apprentissage, de la mémoire et de l'organisation.

Ceci signifie qu'en dehors de protéines anormales associées à la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives, il y aurait des failles dans le système de défense du cerveau selon le professeur de génétique Bruce YANKNER, principal auteur de l'étude. Cette découverte pourrait ouvrir une nouvelle ère en termes de possibilités thérapeutiques. C'est la première découverte qui avance une explication plausible pour comprendre pourquoi certaines personnes sont plus vulnérables à la maladie d'Alzheimer que d'autres.

Source : REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease; Lu T. *et al.*; *Nature* 2014; 507, 448-54 [doi:10.1038/nature13163]

3. Les spectinamides, une nouvelle classe d'antituberculeux hémi-synthétiques

Un groupe international (USA, Suisse, Espagne) de chercheurs adossé aux firmes pharmaceutiques, Merck et Janssen & Janssen, a montré qu'une forme modifiée d'un antibiotique, la spectinomycine, pourrait se révéler efficace contre la tuberculose, y compris dans sa forme résistante. La spectinomycine est un antibiotique naturel qui bloque la production des protéines chez les bactéries mais elle n'avait jusqu'ici jamais montré d'efficacité contre la tuberculose. L'équipe d'Erik BÖTTGER, de l'Université de Zurich a, dans un premier temps, identifié la cause de cette inefficacité : l'antibiotique est rejeté par une pompe à efflux présente dans la paroi cellulaire de l'agent infectieux. Les chercheurs ont donc modifié la spectinomycine pour en tirer des spectinamides capables de passer inaperçus pour cette pompe et également de ne pas attaquer les cellules humaines.

La spectinomycine agit au niveau des ribosomes, ces éléments cellulaires fondamentaux pour traduire l'information génétique des cellules en protéines. Or ces ribosomes, 70S pour les bactéries et 80S pour les cellules humaines, sont présents dans toutes les cellules. Les spectinamides agissent spécifiquement sur les ribosomes de *Mycobacterium tuberculosis*.

Une seule ombre au tableau, les spectinamides ne peuvent être administrés au patient que par voie intraveineuse mais lorsque l'on sait que la nouvelle substance s'est avérée très efficace, tant *in vitro*, que sur des souris infectées, de même que contre les formes ultra-résistantes de la bactérie, c'est peut-être le prix à payer.

Les spectinamides pourraient donc constituer une nouvelle classe de médicaments semi-synthétiques contre la tuberculose. Compte tenu de leur excellent profil du point de vue de la sécurité, le Pr. BÖTTGER espère pouvoir démarrer des essais cliniques rapidement.

Source : Spectinamides: a new class of semisynthetic antituberculosis agents that overcome native drug efflux; Lee R.-L. *et al.*; *Nature Medicine* 2014; 20: 152-8 [doi:10.1038/nm.3458]

Note : Une nouvelle approche pour une vieille maladie

Fin 2013, s'est tenue à Boston la finale du championnat du monde étudiant de biologie synthétique, iGEM. L'équipe française Paris-Bettencourt a décroché la première place pour son travail sur la tuberculose. « La biologie synthétique permet, entre autres, de modifier des bactéries pour leur conférer de nouvelles fonctions, explique Aude BERNHEIM, membre de l'équipe Paris-Bettencourt. Nous avons trouvé passionnant d'explorer ce que cette jeune discipline scientifique pourrait apporter à un sujet aussi ancien que la tuberculose. » En quatre mois de travail intensif les jeunes chercheurs ont pu établir des preuves de principe pour quatre projets, dont un système de diagnostic rapide. « Certains d'entre nous vont poursuivre ces recherches dans le cadre de leur thèse de doctorat, précise Aude BERNHEIM. Et deux articles scientifiques ont été publiés, ce qui permet à tout laboratoire intéressé de s'inspirer de ces résultats préliminaires pour aller plus avant. »

Source : <http://www.planetesante.ch/Mag-sante/Medicaments-et-Examens/Les-dernieres-avancees-de-la-recherche-contre-la-tuberculose>

4. L'avancée des théranostiques

Le terme « *théranostique* » a été introduit initialement pour désigner la combinaison d'un test diagnostique avec une thérapie ciblée, basée sur le résultat de ce test. Le concept a été précisé depuis, avec des interprétations un peu différentes, mais qui s'accordent sur la notion d'approche intégrée permettant de diagnostiquer, traiter et suivre la réponse aux traitements des cancers. Cette association d'un examen diagnostique, qui permet de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une thérapie innovante (ou à l'inverse, ceux les plus à risque d'en subir les effets toxiques), avec cette thérapie innovante (dont l'utilisation est ainsi rationnellement décidée, en fonction des résultats de l'examen diagnostique), est rendue possible par les outils modernes de la biologie et de la médecine - bio-informatique, génomique, protéomique, biologie moléculaire - et, plus particulièrement, l'imagerie moléculaire¹.

Dans le domaine du cancer, l'année 2013 a été marquée aux États-Unis par l'autorisation concomitante de thérapies ciblées et de leurs diagnostics compagnons associés² :

- il s'agit de l'afatinib, Gilotrif® (USA), pour lequel la FDA a autorisé simultanément la mise sur le marché du test correspondant, le test therascreen EGFR/RGQ/PCR Kit ;
- le dabrafenib et le trametinib ont également été autorisés en même temps que leur test compagnon associé, le THxID™-BRAF. Lancé par BioMérieux, ce nouveau test moléculaire compagnon visant à détecter deux mutations du gène BRAF V600 trouvées dans différents cancers, dont le mélanome. Développé en collaboration avec GSK, ce test de diagnostic compagnon est destiné aux patients ayant un mélanome avancé pour aider les oncologues à choisir le traitement approprié.

Sources :

1. Médecine nucléaire et approche théranostique : concept et généralités; Vuilliez J.-P. *et al.* ; Eurocancer 2009; John Libbey Eurotext, Paris © 2009: pp. 197-198
2. Bilan du progrès thérapeutique 2013 : les thérapies ciblées en « pôle position »; Conférence de presse du LEEM du 26 mars 2014
<http://www.leem.org/bilan-du-progres-therapeutique-2013-les-therapies-ciblees-en-pole-position>

5. Un nouveau test de détection de cancer colorectal

Un nouveau test de détection du cancer colorectal, non invasif et plus sensible que le test immunochimique fécal vint de faire l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medicine*. Basée sur un échantillon d'ADN, ce test pourrait améliorer de façon significative la détection de ce cancer. Alors que le test classique (FIT) se contente de rechercher le sang dans les selles, ce test permet de détecter des mutations de KRAS, des méthylations aberrantes de NDRG4 (un gène de la famille N-Myc) et de BMP, outre un immuno-diagnostic de l'hémoglobine.

La validité de ce test a été établie après une étude portant sur environ 10.000 patients asymptomatiques mais considérés comme susceptibles de développer ou d'avoir un cancer colorectal. Il se trouve que 65 (0,7 %) d'entre eux était porteurs d'un tel cancer et que 757 (7,6 %) avaient des lésions précancéreuses. La sensibilité de ce nouveau test est de 92,3 *versus* 73,8 % pour FIT.

De plus ce test s'est avéré supérieur également au niveau détection de lésions précancéreuses avec une sensibilité de 42,4 % *versus* 23,8 % pour FIT, et détection de polypes (69,2 % *versus* 46,2 % avec FIT).

Note : Cet article¹ est accompagné d'un éditorial² intitulé « *Stool DNA and Colorectal-Cancer Screening* » qui apporte quelques bémols à l'enthousiasme des auteurs de l'article comme sa complexité à mettre en œuvre, les faux positifs et son prix.

Sources :

1. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening; Imperiale T.-F. *et al.*; *N Engl J Med.* 2014; 370: 1287-97 [doi: 10.1056/NEJMoa1311194]
2. Stool DNA and colorectal cancer screening; Robertson D.-J. and Dominitz J.-A.; *N Engl J Med.* 2014; 370 (14): 1350-1 [doi: 10.1056/NEJMe1400092]

6. Les statines, un espoir contre la sclérose en plaque

Chez 50 à 65 % des patients ayant déclaré une sclérose en plaques, 10 à 15 ans après les premières manifestations de la maladie, les symptômes neurologiques s'aggravent progressivement, les phases de régression de la maladie étant de plus en plus incomplètes. On parle alors de SEP secondairement progressive.

Considérant certains effets secondaires positifs de la simvastatine⁽¹⁾ sur le système nerveux et l'immunité, des chercheurs britanniques ont mis en place un essai clinique incluant 140 patients en SEP secondairement progressives, âgés de 18 à 65 ans. Ils ont administré de fortes doses du médicament à la moitié des malades, l'autre recevant un placebo. A l'issue de trois années d'expérimentation, l'IRM a révélé que la vitesse de progression de l'atrophie cérébrale (c'est-à-dire la diminution du volume du cerveau) était réduite de 43 % chez les patients sous simvastatine. A l'issue de deux évaluations distinctes, menées par questionnaire en double-aveugle donc de façon rigoureuse⁽²⁾, le taux d'invalidité des patients sous statine s'est révélé légèrement mais significativement plus faible que celui du groupe témoin. Les patients sous simvastatine avaient notamment de meilleurs scores de motricité.

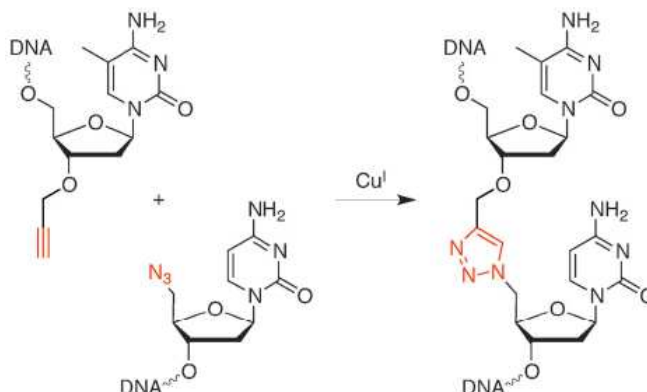
Un essai clinique de plus grande envergure est d'ores et déjà envisagé par l'équipe britannique, qui pourrait également inclure des patients à des stades moins avancés de la maladie.

Sources

1. Statins in the treatment of central nervous system autoimmune disease; Weber M.-S. *et al.*; *J. Neuroimmunol.* 2006; 178 (1-2): 140-8 [doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.06.006]
2. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial; Chataway J. *et al.*; *Lancet* 2014 [doi:10.1016/S0140-6736(13)62242-4]

7. Chimie biologique : un nouvel oligonucléotide compatible avec le vivant

Bien qu'il existe déjà de nombreuses approches visant à modifier la liaison phosphodiester entre deux nucléosides, aucune d'entre elles n'est fonctionnelle, au sein de la cellule humaine. Pourtant, une telle liaison pourrait, selon les auteurs de cet article, présenter de multiples intérêts : (1) la possibilité d'assembler des gènes et des génomes par seule synthèse chimique, (2) démontrer que l'ADN tolère éventuellement des variations au sein du squelette canonique de l'ADN, (3) réaliser la synthèse one-pot de gènes.



L'approche présentée ici est donc fortement innovante puisqu'elle permet par la click chemistry (condensation d'un azide et d'un alkyne en présence de catalyseur de cuivre) d'assembler des nucléosides ou des fragments d'ADN. La polymérase ARN I, l'enzyme responsable de toutes les synthèses d'ARN messenger chez les eucaryotes transcrit correctement l'information génétique contenu dans le double brin d'ADN issu de cette click chemistry.

Ceci représente une voie alternative pour synthétiser des gènes et éventuellement créer des séquences difficiles d'accès par les synthèses traditionnelles. Les auteurs ont ainsi montré qu'un gène est fonctionnel lorsqu'il intègre une liaison de ce type mais qu'en sera-t-il lorsque le gène en contiendra une dizaine ?

Source : Transcription of click-link DNA in human cells; Birts C.-N. *et al.*; *Ang Chemie Int Ed.* 2014; 53 (9): 2362-5 [doi: 10.1002/anie.201308691]

8. Le tanazumab, toujours sur la sellette

Une étude publiée en 2010 dans le *New England J of Medicine* avait pour but d'étudier la tolérance et l'efficacité antalgique du tanezumab, un anticorps monoclonal humanisé qui se lie et inhibe le facteur de croissance des nerfs, le NGF, dont l'expression accrue dans les tissus endommagés ou siège d'une inflammation est classiquement associée avec une exacerbation de la douleur comme dans l'arthrose.

Les auteurs ont randomisé 450 patients souffrant d'arthrose du genou pour recevoir du tanezumab (administré à une dose de 10, 25, 50, 100 ou 200 mg par kg) ou un placebo à J1 et J56.

Le critère de jugement principal était la douleur du genou à la marche et l'EVA (Échelle Visuelle Analogique), réponse thérapeutique du patient. Les critères de jugement secondaires étaient représentés par l'EVA douleur, raideur et fonction évaluée sur le WOMAC (Western Ontario et McMaster Universities Index arthritis), les critères de réponse OMERACT (Outcome Measures Measure in Rheumatoid Arthritis) OARSI et la tolérance.

Résultats : Les auteurs ont évalué la diminution de la douleur des genoux à la marche de la semaine 1 à la semaine 16. La réduction moyenne de la douleur variait entre 45 et 62 % avec les différentes doses de tanezumab comparée à 22 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Comparé au placebo, le tanezumab était aussi significativement associé à une meilleure réponse sur l'EVA patient (amélioration moyenne de 29 à 47 % avec les différentes doses de tanezumab comparée à 19 % avec le placebo $p < 0,001$).

Les taux de réponse selon les critères OMERACT-OARSI variaient entre 74 et 93 % avec le tanezumab comparés à 44 % avec le placebo ($p < 0,001$).

Les taux d'effets secondaires étaient de 68 et de 55 % respectivement dans le groupe tanezumab et placebo. Les effets secondaires les plus fréquents avec le tanezumab étaient les céphalées (9 % des patients), infections respiratoires hautes (9 % des patients) et paresthésies (7 %).

Cette étude¹ a démontré l'efficacité du tanezumab dans la réduction de la douleur et l'amélioration de la fonction dans la gonarthrose modérée à sévère. Cependant, on peut s'interroger sur l'innocuité et la pertinence de cet effet thérapeutique puisqu'il ne va pas intervenir sur les mécanismes centraux physiopathologiques de l'arthrose et donc, en supprimant la douleur, on pourrait accentuer un stress mécanique sur ces articulations arthrosiques. D'ailleurs, des cas de destructions articulaires accélérées avec ostéonécroses ont été rapportés à la FDA. Ceci a conduit cet organisme de régulation et de contrôle à interrompre les programmes de recherche clinique sur cette molécule dans l'arthrose et la lombalgie en attendant d'en savoir plus sur la fréquence de ces événements et sur leurs liens possibles avec la prescription de tanezumab.

Très récemment² un essai de phase III conduit par Pfizer et Eli Lilly a confirmé son efficacité, seul ou en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (naproxène, célécoxib), pour le traitement de la douleur dont celle de l'ostéoarthrite (OA), mais les problèmes dus aux effets secondaires persistent.

Selon une dépêche en date du 1^{er} avril 2014, la FDA aurait autorisé la poursuite des essais à des doses plus faibles et sans autre médication.

De leur côté, Janssen and Regeneron continuent respectivement de tester la sécurité et l'efficacité des fulranumab and REGN475 dans le traitement d'une grande variété de douleurs chroniques dont les douleurs lombaires, les neuropathies diabétiques périphériques, les névralgies postzostériennes, la prostatite chronique...

Sources :

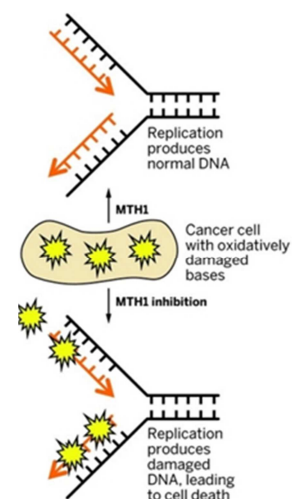
1. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee; Nancy E. *et al.*; *N Engl J Med.* 2010; 363 (16):1521-31 [doi: 10.1056/NEJMoa0901510]
2. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain; Schnitzer T. *et al.*; *Ann Rheum Dis* 2014 [doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204-905]

9. L'enzyme MTH1 nouveau talon d'Achille des tumeurs solides

Un consortium de chercheurs (Vienne, Oxford et Stockholm) a identifié une enzyme du nom de MTH1 qui est comme le talon d'Achille de tumeurs solides. Il s'agit d'une enzyme de réparation, indispensable pour conserver l'intégrité du génome. En présence d'un inhibiteur de MTH1, les nucléotides modifiés sont incorporés dans le nouvel ADN ce qui conduit à des cassures de cet ADN et à la mort cellulaire.

S'appuyant sur la spectrométrie de masse analytique (chimie protéomique), les chercheurs autrichiens ont cherché une molécule qui ciblerait sélectivement cet enzyme. C'est en examinant un lot impur de crizotinib, un inhibiteur ciblant le gène ALK surexprimé dans certains cancers du poumon non à petites cellules (environ 7 %) que ceux-ci ont constaté un effet inhibiteur sur MTH1, qui ne pouvait être expliqué par les propriétés déjà connues du crizotinib. Cherchant à expliquer ce phénomène, ces chercheurs ont découvert qu'en fait, l'activité inhibitrice provenait d'une impureté. Ironie du sort, cette impureté n'était autre que la forme énantiomère du crizotinib, le (S)-crizotinib.

Le fait que cette molécule soit l'analogie énantiomère du crizotinib, médicament déjà sur le marché, devrait accélérer son développement. Elle représente une nouvelle classe d'agents anticancéreux.



Source : Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy; Huber K.-V.-M. *et al.* ; *Nature* 2014 ; 508: 222-7 [doi:10.1038/nature13194]

10. La prégnérolone peut protéger le cerveau de l'intoxication au cannabis

L'administration de Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), le principe actif principal *Cannabis sativa* (marijuana) a pour effet de stimuler la synthèse de prégnérolone dans le cerveau *via* l'activation du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1). Cette prégnérolone agit alors comme un inhibiteur spécifique de ce récepteur, réduisant ainsi plusieurs des effets du THC.

Ce rétrocontrôle négatif met en lumière une boucle paracrine/autocrine de protection du cerveau, inconnue jusqu'ici, évitant une sur-activation du récepteur CB1. Cette observation pourrait ouvrir la voie pour traiter soit des intoxications par le cannabis, soit une addiction à la drogue.

Le rôle de la prégnérolone a été découvert chez des rats à qui l'on a donné des doses équivalentes de cocaïne, ou de morphine, ou de nicotine, ou encore d'alcool ou de cannabis. On a mesuré parallèlement le taux de plusieurs stéroïdes présents dans leur cerveau (prégnérolone, testostérone, alloprégnérolone, DHEA etc.). Seule une drogue, en l'occurrence le THC, provoque une augmentation du taux de stéroïdes dans leur cerveau, principalement celui de la prégnérolone, avec un facteur pouvant atteindre 3000 % durant une période de deux heures.

Ceci a été confirmé de plusieurs façons. Les effets du THC augmentent lorsque la synthèse de la prégnérolone est bloquée. Inversement l'administration de prégnérolone à des rats ou à des souris à des doses de (2-6 mg/kg) entraînant une plus grande concentration de cette hormone dans le cerveau, les effets négatifs comportementaux (perte de mémoire, somnolence..) du THC sont inhibés. Des essais cliniques devraient démarrer prochainement pour vérifier si une telle découverte peut déboucher sur un traitement de la dépendance au THC.

Source : Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication;
Vallée M. *et al.* ; *Science* 2014; 343 (6166): 94-8 [doi: 10.1126/science.1243985]

SANTÉ & ENVIRONNEMENT

11. Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge

La « *levure de riz rouge* » est une moisissure de couleur rouge cultivée sur du riz et utilisée dans de nombreux compléments alimentaires revendiquant le « *maintien d'une cholestérolémie à un niveau normal* ». L'Anses a reçu 25 signalements d'effets indésirables (majoritairement des atteintes musculaires et hépatiques) susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la « *levure de riz rouge* ». Dans les conditions actuelles, l'Anses considère que l'usage de compléments alimentaires à base de levure de riz rouge contenant des monacolines peut exposer les consommateurs, notamment ceux particulièrement sensibles du fait de prédispositions génétiques, de pathologies ou de traitements en cours, etc., à des risques pour la santé. L'Agence recommande de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé avant de consommer ces produits. Elle précise que ceux-ci ne doivent pas être utilisés par les patients traités avec des médicaments à base de statines ni ceux ayant dû interrompre ces traitements suite à l'apparition d'effets indésirables (patients dits « *intolérants aux statines* »). Ils ne doivent pas non plus être consommés par les personnes sensibles (femmes enceintes et allaitantes, enfants et adolescents, sujets de plus de 70 ans ou atteints de certaines pathologies, forts consommateurs de pamplemousse, etc.).

Les consommateurs avec ou sans avis médical utilisent ces compléments alimentaires en supplément, en remplacement ou comme alternative à un traitement hypocholestérolémiant. La levure de riz rouge contient en effet plusieurs molécules appelées monacolines dans des teneurs souvent très variables d'un produit à l'autre.

L'une de ces substances, la monacoline K, présente les caractéristiques pharmacologiques des statines, c'est-à-dire la capacité d'inhibition d'une enzyme (HMG-CoA réductase) intervenant dans la voie de synthèse du cholestérol. La monacoline K est ainsi commercialisée en tant que médicament sous la dénomination commune internationale « *lovastatine* » aux États-Unis, au Canada, en Allemagne, en Autriche, en Espagne, au Portugal et en Grèce, mais pas en France.

Source : Lettre d'information de l'ANSES n° 33 (mars 2014)
[http://www.anses.fr/fr/content/compl%*c3*%*a9*ments-alimentaires-%*c3*%*a0*-base-de-levure-de-riz-rouge-avant-consommation-prenez-conseil](http://www.anses.fr/fr/content/compl%c3%a9ments-alimentaires-%c3%a0-base-de-levure-de-riz-rouge-avant-consommation-prenez-conseil)

12. Encore le bisphénol A

Point de vue de chercheurs

Selon le bulletin de veille de l'Anses en date de décembre 2013, contrairement à certaines idées véhiculées au sujet de l'impact du bis-phénol A sur la survenue d'un diabète, des résultats contradictoires soulignent encore à ce jour, la difficulté de relier les études sur modèles animaux entre elles et à fortiori d'extrapoler ceux-ci à l'Homme.

Il en est de même en ce qui concerne l'extrapolation des effets des faibles doses du bis-phénol A sur la fonction testiculaire et les anomalies génitales. Un autre facteur mis en cause : la variation génétique humaine.

Source : Bulletin de veille scientifique, Anses n° 21 Santé / Environnement / Travail - juillet 2013
<http://www.anses.fr/fr/documents/BVS-mg-021.pdf>

Point de vue d'industriels

Selon la fédération française pour la chimie dans sa lettre de mars-avril 2014, rubrique intitulée quatre idées reçues sur les perturbateurs endocriniens, celle-ci souhaite faire le point sur un sujet sensible afin, dit-elle, de promouvoir un regard scientifique indépendant sur ce sujet sensible.

Elle répond ainsi à quatre questions : (1) le cadre réglementaire sur les PE reste très flou : la réponse est vrai ; (2) les PE sont forcément dangereux pour la santé : la réponse est faux ; (3) il est difficile de mesurer les effets réels des PE : la réponse est vrai ; (4) les PE sont tous des produits issus de l'industrie chimique : la réponse est faux.

Source : http://www.ffc-asso.fr/IMG/pdf/ffc_newsletter_mars_2014_-_vf.pdf.

BIOTECH DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

- INVECTYS

Cette société, basée à Paris est issue de l'Institut Pasteur. Elle développe le projet TELVAC : une stratégie thérapeutique ciblant le cancer du poumon CBNPC en collaboration avec Bertin Pharma, l'Institut Pasteur Paris, les unités de recherche UMR 8203 CNRS à l'IGR et l'UMR 645 UFC INSERM EFS à Besançon.

Cette stratégie consiste à optimiser un protocole d'immunothérapie anti-téломérase utilisant un candidat vaccin ADN non immortalisant, innovation de la société INVECTYS. Afin d'augmenter les chances de succès de cette stratégie thérapeutique, les partenaires vont conduire des études permettant de caractériser et de valider des marqueurs moléculaires et immunologiques associés au cancer du poumon, leur permettant de finaliser le design de futurs essais cliniques

Sources : www.invectys.com/
www.biotechnologiefrance.org/fr/recherche/fiche.php?id=3322

- GENFIT (voir aussi Lettre n° 4)

Société biopharmaceutique engagée dans la découverte et le développement de médicaments qui intervient sur le diagnostic précoce, la prévention et le traitement des maladies cardiométaboliques et des désordres associés. Le 3 avril 2014 la société a annoncé avoir démontré l'activité bénéfique de plusieurs molécules dans différents modèles *vivo* pertinents pour les pathologies ciblées dans le cadre de sa collaboration avec Sanofi.

Dans le cadre de cette alliance, GENFIT collabore avec Sanofi dans le but de développer des médicaments visant à corriger les dysfonctions mitochondriales associées à certains désordres métaboliques, dont, en particulier, le Diabète de type 2. La mitochondrie agit en effet comme une centrale énergétique et une réduction de sa fonction oxydative ou de sa capacité à produire de l'énergie perturbe les voies de signalisation de l'insuline, favorisant ainsi le développement d'une insulino-résistance caractéristique de l'état diabétique. Cibler la dysfonction mitochondriale représente donc une approche innovante pour le traitement de patients diabétiques.

GENFIT dispose d'un portefeuille de candidats médicaments présents à différents stades d'avancement dont le GFT505, composé propriétaire de GENFIT le plus avancé, est actuellement en Phase IIb.

Installée à Lille et Cambridge (USA), l'entreprise compte environ 80 collaborateurs.

Contact : Jean-François MOUNEY, Président du Directoire de GENFIT

Source : <http://www.france-biotech.org/genfit-sanofi-collaboration-nouvelle-etape-cle-franchie-avec-succes/>