



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE 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° 21

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

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

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

SOMMAIRE

Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation

- | | |
|---|---|
| 1 Bilan des innovations thérapeutiques 2013 : NIMENRIX, le seul nouveau médicament « majeur » approuvé en 2013. | 2 |
| 2 La CHMP donne son aval pour six nouveaux médicaments. | 2 |

Innovations scientifiques et thérapeutiques

- | | |
|--|---|
| 1. Généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (C) | 3 |
| 2. Paludisme : des pistes vaccinales à l'étude (F) | 5 |
| 3. Structure moléculaire du récepteur de la sérotonine (F) | 5 |
| 4. Tuberculose : un allèle qui fait la différence (F) | 6 |
| 5. Le mécanisme du thalidomide enfin élucidé (F) | 7 |
| 6. Guérison de l'arthrite chez la souris (F) | 7 |
| 7. Cancer du sein : découverte d'un nouveau gène de susceptibilité (F) | 8 |
| 8. Libération de cytotoxiques de nanoparticules par la lumière (F) | 8 |
| 9. La greffe de cellules souches après un AVC (F) | 8 |
| 10. Vers des opioïdes par biologie synthétique (F) | 9 |

Santé & Environnement

- | | |
|---|----|
| 11. Bisphénol A : l'Anses publie ses commentaires en réponse à la mise en consultation du projet d'avis de l'EFSA | 10 |
| 12. Intolérance alimentaire de l'adulte après exposition périnatale au BPA. | 11 |

Biotechs

- | | |
|----------------------------|----|
| BIOXTAL & THERANIX DEINOVE | 12 |
|----------------------------|----|

NIMENRIX, le seul nouveau médicament « majeur » approuvé en 2013.

Un vaccin contre la méningite à méningocoques est le seul nouveau médicament représentant une avancée thérapeutique réellement « majeure », approuvé en 2013 par la Haute autorité de santé (HAS), selon son rapport annuel d'activité publié aujourd'hui. Sur les 169 avis rendus concernant des demandes d'évaluation de nouveaux médicaments, la HAS a estimé que seul **NIMENRIX** (GSK) représentait un progrès thérapeutique « majeur ». 18 autres médicaments se sont vu reconnaître des améliorations du service médical rendu (ASMR) allant de « mineure » à « modérée ». **NIMENRIX** est un vaccin contre la méningite à méningocoques de type A, C, W135 et Y. Il est destiné aux enfants de 1 à 2 ans devant voyager en zone d'épidémie. « Dans un contexte où de grandes innovations ont d'ores et déjà été réalisées (vaccins, antibiotiques, thérapies ciblées, biothérapies, prévention des maladies cardiovasculaires, etc.), démontrer un progrès supplémentaire devient ardu », reconnaît la HAS dans son rapport. Elle rappelle que depuis 2008, seulement dix médicaments se sont vu octroyer une ASMR de type 1 correspondant à un progrès thérapeutique « majeur » : 1 en 2008, 5 en 2009, 2 en 2010, 1 en 2011, 0 en 2012 et 1 en 2013.

Une nouvelle procédure accélérée existe, enfin, pour favoriser l'innovation, mais une seule demande de reconnaissance de médicament « présumé innovant » a été faite – et acceptée en 2013 – pour un traitement de l'hépatite C, **SOLVADI** (sofosbuvir), du laboratoire américain Gilead.

Sources : www.has-sante.fr/portal/cms/c.../c_1554630 & www.celtipharm.com/.../2013

Le Comité des médicaments à usage humain (la CHMP) donne son aval pour six nouveaux médicaments (juin 2014) :

Feu vert¹ pour la commercialisation par Eli Lilly and Boehringer Ingelheim du composé **LY2963016** ou **ABASRIA**[®] (insuline glargine) une nouvelle insuline à longue durée d'action (ATC code : A10A E04). Pour le traitement des diabètes de type 1 et type 2. Il s'agit du premier biosimilaire de l'insuline **LANTUS**[®] (insuline glargine) approuvé aux États-Unis. Au cours des différentes études, le profil d'**ABASRIA**[®] s'est montré comparable à celui de **LANTUS**[®] (qualité, innocuité et efficacité) produit par la technique de l'ADN recombinant. Comme avec d'autres analogues de l'insuline, les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec **LANTUS**[®].

Feu vert également pour Bristol-Myers Squibb (BMS) et son médicament, **DAKLINZA**[®] (daclatasvir), pour le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte en combinaison avec d'autres médicaments déjà approuvés pour cette affection, dont le sofosbuvir. Ce médicament appartient à une nouvelle classe de molécule, les antiviraux à action directe (AAD) sur la protéine NS5A. Cette protéine NS5A du virus de l'hépatite C induit une transition épithéliomésenchymateuse de précurseurs hépatiques et participe à leur transformation oncogénique^{2,3}.

Feu vert pour la commercialisation de l'anti-VIH, **TRIUMEQ**[®] (dolutégravir/abacavir/lamivudine), de la société Viiv Healthcare's, une présentation simultanée d'un inhibiteur de l'intégrase, le dolutégravir, et de deux analogues de nucléosides, l'abacavir et la lamivudine. Cette décision de la CHMP se base sur les résultats de deux études pivots, dont la phase III SINGLE au cours de laquelle ont été comparés les effets du dolutégravir et de l'abacavir/lamivudine, dans des pilules séparées, par rapport à la combinaison des trois.

Un bref rappel pour dire que Viiv, dédiée au traitement du VIH est le fruit d'un rapprochement établi, en novembre 2009, entre GlaxoSmithKline et Pfizer, Shionogi ayant acquis une participation de 10 % en octobre 2012.

Une *joint venture* entre Vifor Pharma, Galenica et Fresenius Medical Care a obtenu une opinion favorable de la CHMP pour **VELPHORO**[®] (oxyhydroxyde ferrique saccharose). Rappelons que ce médicament avait obtenu le feu vert de la FDA, en novembre 2013, pour le traitement de l'hyperphosphatémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, sous dialyse.

VIZAMYL[®] (¹⁸F-flutémétamol) de GE Healthcare a obtenu le feu vert de la CHMP en tant que biomarqueur pour détecter les plaques amyloïdes au sein du cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit du second biomarqueur après le fluorbétapir. Selon l'EMA, les bénéfices apportés par **VIZAMYL**[®] résident dans cette capacité à aider à la détection fine des plaques β -amyloïdes, et de contribuer ainsi au diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Les effets secondaires les plus fréquents sont le rougissement, l'hypertension, les maux de tête, et les nausées.

À citer également l'association **clopidogrel/acide acétylsalicylique** Téva (clopidogrel 75 mg – AAS 75 mg, clopidogrel 75mg – AAS 100mg) pour la prévention des accidents cardiovasculaires.

De plus, la CHMP recommande de nouvelles indications pour sept médicaments, déjà sur le marché :

- **AVASTIN**[®] (bévacizumab ; Roche) – en association avec une chimiothérapie pour le traitement de cancers ovariens résistants à la chimiothérapie à base de sels de platine ;
- **ELIQUIS**[®] (apixaban ; BMS et Pfizer) – traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire ;
- **ENBREL**[®] (étanercept ; Pfizer) – traitement des adultes souffrant de sévères spondylarthrites ;
- **EYLEA**[®] (aflibercept ; Regeneron Pharmaceuticals et Bayer HealthCare, Sanofi) – solution injectable pour le traitement de la forme humide de la DMLA ;
- **ISENTRESS**[®] (raltégravir ; Merck Sharp & Dohme) – traitement du VIH en combinaison avec d'autres antirétroviraux ;
- **KALYDECO**[®] (ivacaftor ; Vertex Pharmaceuticals) – traitement de patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, avec la mutation G551D ;
- **STIVARGA**[®] (régorafénib; Bayer HealthCare) – traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), non opérables, et qui progressent malgré un traitement préalable par imatinib et sunitinib.

Sources :

1. Abasria (insuline glargine), Clopidogrel/ASATeva, Daklinza (daclastavir), Velphoro, Vizamyl (flutemetamol-¹⁸F), Triumeq (abacavir/dolutegravir/lamivudine) : retour sur la réunion de juin 2014 du CHMP – Point d'information 03/07/2014.
2. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. Sulkowski MS, *et al. N Engl J Med* 2014; 370(15): 1469.
3. Comparison of Daclatasvir Resistance Barrier on NS5A from HCV Genotypes 1-6: Implications for Cross-genotype Activity. Wang C, *et al. Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(9): 5155-63. doi:10.1128/AAC.02788-14

Innovations scientifiques et thérapeutiques

1. Généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

La pathologie cancéreuse cervico-utérine fait l'objet, depuis plusieurs années, d'une attention accrue. D'une part, l'arrivée en 2006 des vaccins ciblant leur principale cause, soit différents virus de la famille des papillomavirus humains (HPV, *Human Papilloma Virus*), a conduit à la mise en place d'une surveillance de l'impact de cette vaccination sur l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. D'autre part, le Président de la République a annoncé la généralisation du dépistage organisé de ce cancer, dans le cadre du Plan cancer 2014 – 2019, en se basant notamment sur les résultats encourageants de son expérimentation menée dans 13 départements français entre 2010 et 2013.

Dans les pays où le taux de couverture de dépistage (correspondant à la proportion de femmes ayant réalisé un dépistage au cours des trois dernières années) est très bas, ce qui est souvent le cas dans les pays en développement, le cancer du col de l'utérus est le 2^e ou 3^e cancer le plus fréquent chez la femme. En revanche, dans les pays, comme la France, où un dépistage par frottis cervico-utérin existe depuis plus de 60 ans, avec une couverture estimée proche de 60 %, ce cancer devient beaucoup plus rare. En France, il se situe désormais à la 11^e place parmi les 17 localisations de tumeurs solides surveillées chez la femme.

La situation est très hétérogène sur le territoire français. Les départements d'Outre-mer ont en général une couverture de dépistage moindre qu'en métropole et le cancer du col de l'utérus se situe alors parmi les cancers les plus fréquents chez la femme. Cette couverture basse est partagée avec certains départements métropolitains du fait parfois de leur faible démographie en gynécologues, médecins généralistes ou anatomocytopathologistes.

Les vaccins anti-HPV actuellement disponibles sur le marché sont dirigés contre deux (HPV-16 et HPV-18 : **CERVARIX**[®]) et quatre (HPV-6, HPV-11, HPV-16 et HPV-18 : **GARDASIL**[®]) génotypes de HPV à haut risque oncogène (sur la vingtaine de HPV oncogènes ou potentiellement oncogènes) et n'atteignent logiquement leur pleine efficacité que chez les jeunes filles non préalablement infectées par ces génotypes, d'où le schéma précoce de vaccination. En France, la couverture vaccinale peine à dépasser 30 % de la population ciblée. Dans tous les cas, la vaccination ne protégera que la cohorte des jeunes filles vaccinées et non, dans la situation actuelle, la majorité des 19 millions de femmes de 25 à 65 ans, qui représentent la cible du dépistage. La vaccination, surtout avec une couverture insuffisante et une mise en place récente, ne doit en aucun cas conduire à un abandon du dépistage.

Le premier Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de l'InVS entièrement dédié à cette thématique, est paru à l'occasion de la 5^e édition de *Juin vert*, mois national de mobilisation contre le cancer du col de l'utérus initié en 2010 par l'Institut national du cancer. Il réunit un ensemble de travaux présentant des données récentes sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, par frottis ou à l'aide de tests innovants, et des études sur l'impact de la vaccination sur l'écologie virale et les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Cet éditorial invite à leur lecture, et vise à en présenter les principales thématiques.

Le premier article (A. Garnier et coll.) dresse un panorama des programmes européens de dépistage du cancer du col utérin. Comme en France, la tendance est à la généralisation du dépistage organisé après une phase expérimentale. La France fait d'ailleurs partie des pays précurseurs dans l'expérimentation du test HPV en dépistage primaire (V. Dalstein et coll.). Les auteurs soulignent néanmoins les difficultés importantes de comparaison entre pays, notamment du fait de modalités d'organisation différentes.

L'article suivant (N. Dupont et coll.) présente les premiers résultats, encourageants, de l'évaluation des expérimentations de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans 13 départements français (dont deux d'outremer), menées selon des modalités proches, avec une incitation ciblée des femmes qui ne font pas spontanément de frottis et en recueillant les résultats de suivi pour l'ensemble des femmes de la tranche d'âge de ce dépistage. Le gain de couverture dans ces départements a été estimé à 13,2 points, atteignant 24 points dans le Cher, département où la couverture est passée de 27,3 % (couverture de dépistage individuel) à 51,3 % (couverture obtenue grâce au dépistage organisé).

Ensuite, les données de la surveillance des lésions précancéreuses par les registres du cancer, ainsi que le travail de standardisation de ces enregistrements qu'il a été nécessaire de réaliser en amont, sont analysés par A. S. Woronoff et coll. Ces données permettront, à terme, la mesure et le suivi dans le temps de l'impact des actions de santé publique mises en place concernant les vaccins anti-HPV et le dépistage du cancer du col de l'utérus.

Dans un quatrième article, I. Heard et coll. décrivent les différents génotypes de HPV identifiés chez les femmes en fonction des résultats de leur frottis. Les auteurs relèvent que près de 14 % des frottis normaux étaient néanmoins positifs pour un HPV à haut risque oncogène, ce qui devra être pris en compte si une stratégie de dépistage basée sur le test HPV en première intention devait voir le jour. De plus, les auteurs ont montré que le génotype 18 (l'une des deux cibles des vaccins actuels) n'était pas très fréquemment isolé dans les frottis de haut grade (HSIL) ; la prévalence des infections par des HPV de génotypes 16 et 18 était de 47,2 %, correspondant alors à l'impact maximal potentiel des vaccins HPV actuels sur ces anomalies cytologiques.

Des méthodes alternatives au frottis cervico-utérin peuvent être envisagées dans un programme de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Elles visent à mieux atteindre les femmes non dépistées malgré l'incitation, en leur proposant des techniques simples et peu coûteuses pouvant être réalisées à domicile : c'est l'objet du travail de K. Haguenoer et coll., qui décrivent et comparent plusieurs modalités d'autoprélèvement vaginal en milieu sec

par rapport à un prélèvement réalisé par un professionnel à la recherche d'une infection par un HPV à haut risque oncogène. Leur conclusion est que l'autoprélèvement vaginal en milieu sec est une méthode qui pourrait être utilisée pour atteindre les femmes non dépistées. Ces résultats sont encourageants, mais devront être complétés par des études de suivi des femmes avec un test positif, pour lesquelles un frottis de triage serait alors probablement justifié.

Enfin, l'article de V. Dalstein et coll. présente la première expérimentation française de dépistage primaire par test HPV, menée dans le département des Ardennes. L'étude visait notamment à analyser son acceptabilité par la population et les professionnels de santé. Le principal constat est que la mise en place d'une organisation du dépistage reposant sur un nouveau test s'avère difficile et ne pourra s'envisager que progressivement.

En conclusion, le facteur de risque le plus important du cancer du col de l'utérus serait l'absence de dépistage, y compris chez les jeunes femmes vaccinées.

Source : Bulletin épidémiologique hebdomadaire : pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions cancéreuses et précancéreuses, 20 mai 2014. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_0.html

2. Paludisme : de nouvelles pistes vaccinales à l'étude.

De nouveaux anticorps, qui pourraient servir de base à la fabrication d'un nouveau vaccin, efficace contre le parasite responsable du paludisme, viennent d'être identifiés.

C'est dans le contexte du programme de recherche KEMRI – Wellcome Trust que Faith Osier, et ses collaborateurs, ont mené une étude sur une cohorte de 121 enfants kenyans, qui a consisté à soumettre un grand nombre de protéines spécifiques du parasite à des échantillons contenant des anticorps produits naturellement par l'organisme.

Les premières observations ont permis aux chercheurs de mettre en évidence 36 nouveaux antigènes qu'ils n'avaient jusqu'alors jamais détectés. Afin de vérifier leur efficacité pour lutter contre le paludisme, d'autres expériences ont été réalisées. Ce qui a permis de montrer que la meilleure solution pour offrir aux patients une bonne couverture vaccinale, c'est de combiner un grand nombre de ces antigènes dans un même traitement prophylactique.

Cette découverte pourrait ouvrir la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques pour lutter contre le *Plasmodium falciparum*, principal parasite en cause dans la survenue du paludisme. D'autres études devront être menées pour confirmer ces données, avant de pouvoir mettre en route la fabrication d'un vaccin réellement efficace contre ce fléau...

Source : New antigens for a multicomponent blood-stage malaria vaccine. Osier FH *et al.* *Sci Transl Med* 2014; 6, 247, 247ra102. doi:10.1126/scitranslmed.3008705

3. Structure moléculaire du récepteur de la sérotonine.

Une équipe franco-suisse de chercheurs a mis au jour la structure moléculaire du récepteur de la sérotonine

Les récepteurs aux neurotransmetteurs sont cruciaux pour la compréhension des mécanismes physiologiques, le développement de médicaments et la lutte contre les effets secondaires. Une classe de ces protéines échappe encore à l'analyse structurale : la famille des récepteurs à boucle Cys. Ces canaux ioniques composés de cinq sous-unités tirent leur nom d'une séquence de 13 acides aminés, situés à proximité du pore, qui s'achève par une cystéine. Canaux cationiques ou anioniques, ces protéines jouent un rôle central en tant que récepteurs à l'acétylcholine (récepteur nicotinique), au GABA ou encore à la sérotonine (5-HT₃R).

Jusqu'à aujourd'hui, la représentation de ce dernier s'appuyait sur des homologues bactériens ou issus de *Caenorhabditis elegans*, les difficultés de stabilisation de la protéine ayant tenu en échec les tentatives de cristallisation des variants métazoaires. Un groupe franco-suisse de chercheurs, appartenant notamment à l'École polytechnique fédérale de Lausanne et au CNRS, a élucidé la structure du 5-HT₃R de la souris, produit à partir de lignées cellulaires cultivées *in vitro*. Les scientifiques ont cristallisé la protéine en interaction avec VH15, un fragment d'anticorps soluble commercialisé par la société biopharmaceutique belge Ablynx.

La diffraction aux rayons X a permis d'établir la structure de ce récepteur avec une résolution de 3,5 Å. Grâce ces données, les chercheurs ont confirmé la similarité de structure entre le récepteur mammifère et ses homologues bactériens : le large domaine extracellulaire riche en feuillettes, surplombe le pore du canal ionique formé par des hélices α . Le domaine intracellulaire, qui amorce le signal cellulaire déclenché par la liaison d'un ligand, est spécifique des métazoaires. Il est composé d'une hélice et d'une boucle post-hélice, qui relie deux domaines des sous-unités.

En étudiant ces résultats, les chercheurs ont mis en évidence des différences avec les précédents modèles : la différence de conformation entre la position ouverte du récepteur et la prédiction de sa conformation fermée est moins importante qu'anticipée. Cette particularité pourrait permettre de concevoir de nouvelles molécules thérapeutiques ciblant des troubles très divers comme le syndrome du côlon irritable, certains types de dépression ou les nausées liées aux chimiothérapies anticancéreuses.

D'ailleurs, la Société de biotechnologie Theranox est déjà à l'œuvre, à Marseille.

Source : X-ray structure of the mouse serotonin 5-HT₃ receptor. Hassaine G., *et al. Nature*, 2014; 512: 276-281. doi:10.1038/nature13552

4. Tuberculose : un allèle qui fait la différence...

Bien que fréquente dans les élevages, la tuberculose bovine n'intervient pas dans les épidémies humaines. *Mycobacterium bovis*, la bactérie qui en est responsable, se transmet des bovins aux humains, mais semble avoir des difficultés pour passer d'humain à humain. Des chercheurs de l'Université de Saragosse et de l'Institut de santé Carlos III à Madrid, en Espagne, de l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale de Toulouse, et de l'Institut Pasteur à Paris, ont résolu cette énigme. Grâce à des comparaisons génomiques entre *M. bovis*, *M. tuberculosis* et *M. africanum* – une lignée phylogénétiquement proche de *M. bovis*, sans autre hôte connu que l'homme, confinée en Afrique de l'Ouest et dont le profil de transmission ressemble aux variants animaux – les chercheurs ont isolé trois mutations pouvant expliquer la faible virulence pour l'homme de certaines lignées de mycobactéries.

Localisées dans le gène *phoPR*, ces mutations perturbent sa fonction de régulation de la biosynthèse de lipides et de la sécrétion de l'antigène ESAT6, utilisé pour détecter la présence de la mycobactérie dans le sang. Transférées à *M. tuberculosis*, les mutations entraînent une atténuation de la virulence de cette dernière. L'allèle de *phoPR* exprimé par le pathogène semble donc expliquer en grande partie les différences de profil épidémique entre *M. bovis* et *M. tuberculosis*.

Cette découverte permet de mieux comprendre l'histoire évolutive du micro-organisme pathogène et ainsi d'améliorer sa surveillance moléculaire. Elle désigne aussi une nouvelle voie thérapeutique : cibler *phoPR* et ses produits d'expression pour atténuer la virulence de *M. tuberculosis*.

Source : Evolutionary history of tuberculosis shaped by conserved mutations in the PhoPR virulence regulator. Gonzalo-Asensio J *et al. : Proc Natl Acad Sci USA*, 2014 ; 111(31):11491-6. doi:10.1073/pnas.1406693111

5. Le mécanisme du thalidomide enfin élucidé.

En 2010, Hiroshi Handa, du *Tokyo institute of Technology*, avait montré¹ que la cible biologique du thalidomide est le céréblon, un composé du complexe E3 ubiquitine ligase, appelé CRL4 CRB.

Récemment, Nicolas H. Thomä de l'Institut de recherche biomédicale de Bâle et ses collaborateurs ont obtenu² une structure cristalline du complexe formé par le thalidomide et ses dérivés, liés au céréblon, leur permettant de démontrer le mécanisme d'action. Lorsque le thalidomide se lie au céréblon, il inhibe une activité ligase normale en la préservant de toute dégradation. Il recrute également les facteurs de transcription IKZF1 et IKZF3 au niveau du site actif de l'enzyme, entraînant leur dégradation.

Ces résultats devraient permettre de découvrir d'autres molécules susceptibles d'agir de même.

Sources :

1. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Ito T, *et al. Science*. 2010; 327(5971): 1345-50.

doi:10.1126/science.1177319

2. Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide, Fischer ES, *et al. Nature* 512; (7512): 49-

53. doi:10.1038/nature13527

6. Guérison de l'arthrite, chez la souris

Inflammation aiguë ou chronique des articulations, l'arthrite peut avoir des origines rhumatismales ou infectieuses. Dans le premier cas, on parle l'arthrite rhumatoïde qui est le plus souvent due à un frottement anormal des fibres d'un tendon trop sollicité, sur un os ou sur une articulation. Dans le second cas, elle peut être la conséquence d'une piqûre de puce, porteuse de la maladie de Lyme.

Les travaux menés par Teresa Hemmerle et ses collaborateurs ont porté sur des souris atteintes de polyarthrite rhumatoïde. Cette maladie dégénérative inflammatoire chronique touche entre 1 et 3 % de la population en France, avec une très nette prédilection pour les femmes (3 fois plus). Très invalidante et douloureuse, cette pathologie entraîne la déformation de certaines articulations.

Leur expérience a consisté à injecter, au niveau des articulations douloureuses de ses rongeurs, un traitement dont le principe actif a pour propriété de se fixer à une protéine exprimée spécifiquement dans les tissus inflammatoires chez des sujets atteints d'arthrite. Concrètement, ces chercheurs ont réussi à guérir complètement les souris grâce à une protéine de fusion, constituée d'un anticorps lié à une cytokine, combinée à la dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse.

Très vite, les premiers effets ont été ressentis par les souris. À la fin du traitement, les chercheurs ont estimé qu'elles étaient totalement guéries et n'avaient plus de problèmes articulaires. Par ailleurs, il semble que les effets secondaires de ce médicament soient minimes.

Des essais cliniques sont envisagés chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde dès l'année prochaine. Le projet est soutenu par la commission fédérale pour la technologie et l'innovation (CTI). Les essais seront menés par la société de biotechnologie Philochem, établie près de Zurich.

Source : Antibody-based delivery of IL4 to the neovasculature cures mice with arthritis. Hemmerlé T, Doll M; Neri D. *Proc Natl Acad Sci* 2014 ; 111(33):12008-12. doi:10.1073/pnas.1402783111

7. Cancer du sein : découverte d'un nouveau gène de susceptibilité

Une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* vient de montrer le rôle d'un nouveau gène de susceptibilité.

Dans les années 1990, la mise au jour de deux mutations BRCA1 et BRCA2 a révolutionné l'approche du cancer du sein. Ces deux gènes influent sur la possibilité de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. Ce sont des gènes de susceptibilité. En population générale, on estime qu'une personne sur 1000 possède ces mutations.

Chez les femmes porteuses de ces gènes mutés, le risque de survenue d'un cancer du sein avant l'âge de 70 ans est de 65 % à 85 %. Par ailleurs, le risque de développer un cancer dans l'autre sein est augmenté par rapport aux femmes non porteuses de mutations. Il est possible, grâce à un test génétique, de savoir si on est porteur ou non de ces gènes.

Pour affiner les données sur la susceptibilité génétique d'une personne à développer un cancer du sein et vérifier s'il n'existerait pas d'autres mutations pouvant être à l'origine d'un surrisque, Marc Tischkowitz et ses collaborateurs de l'université de Cambridge ont étudié les génomes des membres de 154 familles ne possédant pas les mutations BRCA1 ou BRCA2, mais ayant une surreprésentation de cas de cancers du sein. Ils ont ainsi découvert que 362 d'entre eux étaient porteurs du gène PALB2 (acronyme anglais de : *Partner and localizer of BRCA2*). Cette mutation pourrait bien être un BRCA3. Bien que la présence de la mutation ne soit pas suffisante pour expliquer le risque accru de développer un cancer du sein, ces chercheurs estiment que les femmes porteuses du gène muté PALB2 présentent trois fois plus de risques d'être atteintes par ce type de tumeur avant 70 ans, par rapport au reste de la population.

Source : Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. Antoniou AC, *et al. N England J Med* 2014; 371: 497-506. doi:10.1056/NEJMoa1400382

8. Libération de cytotoxiques de nanoparticules par la lumière

Un groupe de chercheurs dont les Drs Jeffrey Zink et Fuyu Tamarol, de l'Université de Californie, et le Dr Jean-Olivier Durand de l'équipe « chimie moléculaire et organisation du solide » (Institut Charles Gerhardt, à Montpellier) ont mis au point des nanoparticules susceptibles de libérer des principes actifs cytotoxiques sous l'effet de la lumière. Ces nouvelles nanoparticules comportent des nanovalves qui ont pour rôle de contrôler le relâchement des molécules cytotoxiques. Ces valves agissent comme des bouchons sur une bouteille, bouchons qui s'ouvrent sous l'effet de lumière à deux photons. Puisque la profondeur que peuvent atteindre ces lasers à deux photons est de 4 cm sous la surface de la peau, une telle technique est valable pour divers types de tumeurs, dont celles du sein, du côlon et de l'ovaire. Par ailleurs, ces nanoparticules étant fluorescentes, il serait possible de les suivre par les techniques d'imagerie pour s'assurer de leur localisation tumorale avant l'envoi du signal laser.

Source : Two-photon-triggered drug delivery via fluorescent nanovalves. Croissant J, *et al. Small* 2014; 10(9): 1752-5. doi:10.1002/sml.201400042

9. La greffe de cellules souches après un AVC

Après un accident vasculaire cérébral (AVC), la greffe autologue de cellules souches pourrait permettre au patient de mieux récupérer. C'est ce que suggère une étude britannique publiée dans la dernière édition de la revue *Stem Cells Translational Medicine*¹.

Qu'il soit thrombotique ou ischémique, l'accident vasculaire cérébral (AVC) se caractérise par un arrêt brutal de la circulation du sang dans notre cerveau. Les experts estiment que, toutes les 5 minutes, une personne, à travers le monde, serait victime de ce type d'incident. En France, chaque année, 130 000 personnes feraient une attaque et 33 000 en décéderaient. Toutefois, une partie de ces AVC demeure sans étiologie particulière, et aucun signe avant-coureur ne permet de prédire les risques de leur survenue.

Afin d'aider les patients à mieux récupérer après un AVC, plusieurs équipes de chercheurs à travers le monde travaillent sur la possibilité d'utiliser la thérapie des cellules souches pour permettre au cerveau de reconstituer les tissus endommagés. En mai 2013, l'essai PISCES de phase I mené à l'Université de Glasgow avait permis² de montrer l'innocuité et la tolérabilité d'une telle technique chez 9 patients ayant subi un AVC ischémique. Un an plus tard, des chercheurs de l'Imperial College London ont mené le même type d'expérience chez 5 patients dans les 7 jours qui ont suivi un AVC ischémique particulièrement grave. Les chercheurs ont greffé à ces volontaires des cellules souches CD34⁺, qui avaient été préalablement testées chez l'animal.

Suivis durant 6 mois après la transplantation, tous les patients ont bien toléré l'opération, n'ont pas fait de rechute et ont vu une amélioration certaine de leur état de santé, ainsi que du fonctionnement de leurs capacités cérébrales. D'autres essais cliniques doivent être menés pour conforter ces résultats préliminaires.

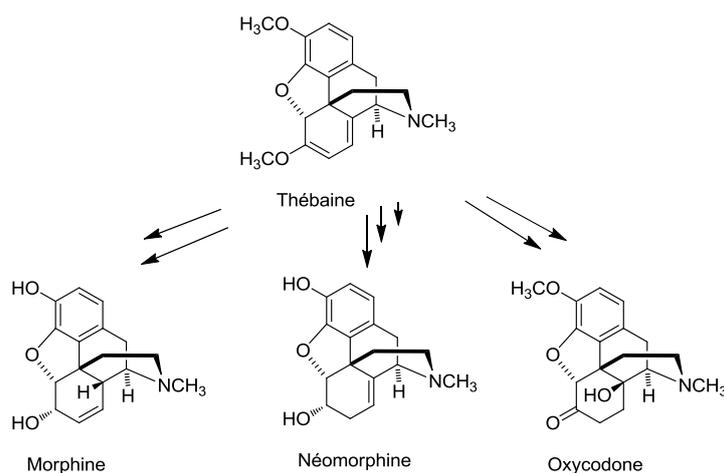
Sources :

1. Intra-Arterial Immunoselected CD34+ Stem Cells for Acute Ischemic Stroke. Baneerje S, *et al. Stem Cells Translational Medicine*, 2014. doi:10.5966/sctm.2013-0178
2. <http://www.reneuron.com/press-release/interim-data-from-clinical-trial-of-reneuron-s-stem-cell-therapy-for-stroke-to-be-presented-at-leading-stroke-conference-longer-term-data-continue-to-show-good-safety-profile-and-evidence-of-sustained-reductions-in-neurologica>

10. Vers des opioïdes par biologie synthétique (F)

Des chercheurs de l'université de Stanford ont développé une nouvelle voie de synthèse de la morphine et de ses dérivés. Pour cela, ils ont modifié une levure devenue capable de produire la morphine à partir de la thébaïne. Ils lui ont ainsi incorporé les gènes de *P. somniferum* qui codent les enzymes permettant à la levure de produire cette morphine. Ils ont obtenu parallèlement de la néomorphine et, en ajoutant certaines bactéries, un opioïde de synthèse, l'oxycodone.

En ajustant le nombre de copies d'enzymes et le taux des divers substrats indispensables, ils ont isolé 130 mg/L d'opioïdes.



Source : A microbial biomanufacturing platform for natural and semisynthetic opioids. Thodey K, *et al. Nat Chem Biol*. 2014 Oct; 10(10): 837-44. doi:10.1038/nchembio.1613

Santé et Environnement

11. Bisphénol A : l'Anses publie ses commentaires en réponse à la mise en consultation du projet d'avis de l'EFSA

Le 17 janvier dernier, l'EFSA mettait en consultation son projet d'avis relatif à l'évaluation des risques liés au bisphénol A (BPA) pour la population humaine. Cet avis présente les résultats d'une analyse de plus de 450 études portant sur les risques potentiels pour la santé associés au BPA, et conclut, tout en soulignant le contexte de très forte incertitude scientifique, que le BPA ne présente pas de risques pour les consommateurs aux niveaux actuels d'exposition, *via* l'alimentation et la manipulation de tickets thermiques. Toutefois, l'EFSA propose une baisse de la dose journalière admissible, établie à titre provisoire, en vue de prévenir les risques qu'elle considère comme faibles au regard de l'exposition des consommateurs.

Au regard du travail qu'elle a réalisé depuis plus de trois ans sur ces questions, l'Anses a souhaité contribuer à cette consultation et a transmis son avis à l'EFSA le 13 mars dernier. L'expertise s'est focalisée sur les principaux points clefs, relatifs aux dangers de la substance et à ses effets sanitaires, pointés par les rapports de l'Anses publiés en 2011 et 2013. Elle s'est également concentrée sur les éléments nouveaux de la démarche d'évaluation du risque proposée par l'EFSA.

Des informations complémentaires obtenues grâce à des études récentes

L'intégration de nouvelles études dans l'expertise de l'EFSA a permis d'apporter des compléments d'information, en particulier pour certains effets critiques comme le métabolisme, pour lesquels assez peu d'informations étaient disponibles jusque récemment.

En effet, l'EFSA a intégré dans son évaluation des risques des publications récentes, publiées depuis juin 2012, date limite des publications prises en compte par l'Anses dans son rapport d'expertise sur l'évaluation des risques sanitaires liés au BPA publié en mars 2013.

L'Anses observe également que, pour cette nouvelle évaluation des risques pour la santé, non seulement les études d'exposition par voie orale ont été évaluées, mais la voie sous-cutanée a également été prise en compte, ce qui n'était pas le cas dans les avis précédents de l'EFSA.

Par ailleurs, l'EFSA a élargi sa sélection à des études qu'elle ne considérait pas jusqu'ici, prenant ainsi en compte des travaux supplémentaires dans son évaluation des risques.

Des méthodologies à préciser

L'Anses souligne l'important travail scientifique réalisé par l'EFSA. Néanmoins, elle considère que l'approche mise en œuvre présente certaines limites. Ainsi, certaines manifestations biochimiques ou histologiques pouvant conduire à des risques pour la santé ne sont pas considérées comme suffisamment probantes pour être retenues par l'EFSA (notamment des effets sur le système nerveux central ou sur la glande mammaire), alors que l'Anses juge toujours à ce jour nécessaire de les intégrer à l'évaluation du risque.

Par ailleurs, il est fait état de nombreuses reprises dans le rapport de l'EFSA, des incertitudes sur les effets du BPA en lien avec la qualité des études évaluées. Or dans son rapport, l'EFSA utilise souvent l'incertitude comme argument pour considérer qu'un effet n'est pas probable voire même parfois, pour exclure de l'évaluation du risque un effet qui est considéré probable.

Recommandations de l'Agence

Après analyse du projet d'avis de l'EFSA, l'Anses considère que les conclusions de son évaluation publiée en mars 2013 restent, à ce jour, valides. L'Agence prend néanmoins acte du nombre de publications postérieures à son rapport sur les effets sanitaires du BPA et estime nécessaire de poursuivre une veille active permettant l'actualisation des données sur cette substance.

Enfin, étant donné les divergences d'interprétation relevées par les experts concernant notamment les limites méthodologiques des études de toxicité sur le BPA, l'Anses recommande de définir des critères objectifs, qui devraient faire l'objet d'une harmonisation entre l'EFSA et les agences nationales de sécurité sanitaire.

Source : <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol-1%E2%80%99anses-publie-ses-commentaires-en-r%C3%A9ponse-%C3%A0-la-mise-en-consultation-du-projet-d>

12. Intolérance alimentaire de l'adulte après exposition périnatale au BPA

Une exposition, pendant la grossesse et l'allaitement, au bisphénol A à faible dose pourrait augmenter le risque de développer une allergie ou une intolérance alimentaire à l'âge adulte, selon une étude réalisée chez le rat par l'équipe d'Eric Houdeau, directeur de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique (Inra). C'est la première fois qu'est établi un lien entre intolérance alimentaire et le BPA.

Les chercheurs ont testé deux groupes de rates gestantes qui ont reçu différentes doses de BPA, dont la dose quotidienne de 5 µg par kg de poids corporel que l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) considère actuellement comme étant sans risque pour l'homme. Le bisphénol a été administré pendant toute la période de la gestation et jusqu'au sevrage des nouveau-nés.

Selon Eric Houdeau : « On s'est aperçu que le bisphénol A avait des effets plus puissants sur le système immunitaire de l'animal, à cette dose, qu'à la dose de 50 µg/kg de poids corporel ». Ce résultat témoigne de la difficulté de fixer une dose journalière tolérable sûre pour le BPA.

Les chercheurs français ont entrepris leurs travaux sur des rats dans le cadre du projet **Perinatox**, à la suite d'une étude épidémiologique qui avait établi un lien chez l'homme entre des taux importants de bisphénol A dans les urines et des problèmes immunologiques.

Les rats nés de mères exposées au BPA ont été nourris avec une protéine de blanc d'œuf à l'âge adulte et ont développé une réaction immunitaire allant de l'allergie (une réaction violente) à l'intolérance alimentaire (ou « inconfort chronique »), contrairement aux rats non exposés. Même si les résultats obtenus sur le modèle animal ne sont pas toujours faciles à transposer chez l'homme, ces chercheurs estiment qu'ils permettent « d'identifier un danger » qui est ensuite « précisé » par des études épidémiologiques.

Après le bisphénol A, les chercheurs de l'Inra ont commencé à se pencher sur les risques éventuels du bisphénol S, une substance qu'on trouve dans les contenants alimentaires depuis 2010 et, notamment, dans les biberons de nouvelle génération.

Source : Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. Ménard S, *et al.* *FASEB J.* 2014; Aug 1. pii:fj.14-255380.

Biotechs dans le domaine de la santé

BIOXTAL & THERANYX

Bioxtal, créée en 1998, une des premières sociétés dans le monde à proposer aux industries pharmaceutiques des services de cristallographie de protéines. Présente à Marseille depuis 2000, elle travaille aujourd'hui, au Grand Luminy, sur un nouveau projet d'implantation de 300 m² de laboratoire nommé Theranyx.

L'activité de BioXtal consiste à proposer aux industries pharmaceutiques de produire et de visualiser la protéine (une structure en 3D), afin de comprendre sa fonction et ses interactions avec le candidat médicament.

Bioxtal développe un programme de recherche sur une famille de protéines en coordination avec 5 instituts européens. Ce domaine, encore mal connu, concerne les protéines de la membrane entourant la cellule et dont l'étude très complexe aboutira, en cas de succès, à pouvoir proposer aux industries pharmaceutiques les moyens d'améliorer encore l'efficacité de médicaments, en affinant leur action sur ces récepteurs.

Source : http://www.investinprovence.com/uploads/news/BioXTal_FR.pdf

DEINOVE

DEINOVE (Alternext Paris : ALDEI) change la donne dans le domaine de la chimie du végétal en concevant et développant de nouveaux standards de bioproduction fondés sur des bactéries aux potentiels encore inexploités : les Déinocoques. En s'appuyant sur leurs propriétés génétiques singulières et leur robustesse hors du commun, DEINOVE optimise les capacités métaboliques et fermentaires de ces « micro-usines » naturelles pour fabriquer

des produits à haute valeur ajoutée à partir de biomasse non alimentaire. Les premiers marchés de la Société sont les biocarburants de 2^e génération et les composés chimiques alternatifs aux produits dérivés de l'industrie.

DEINOVE a été fondée par le Dr Philippe Pouletty, Directeur général de Truffle Capital, et le Pr Miroslav Radman, de la Faculté de Médecine de l'Université René Descartes. La société compte plus de 40 collaborateurs dans ses nouveaux laboratoires basés en France, à Montpellier, sur le site du Biopôle Euromédecine.

Source : <http://www.france-biotech.org/deinove-a-la-pointe-des-technologies-de-construction-de-souches/>