



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° 22

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

École de l'innovation thérapeutique Ariis/Aviesan

Les médicaments à succès commercial (« *blockbusters* ») des prochaines années

Innovations scientifiques et thérapeutiques

1. Benzodiazépines et maladie d'Alzheimer (C)
2. Recherches en cours pour lutter contre *Clostridium difficile* (C)
3. Un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque systolique (C)
4. Papillomavirus, un simple test urinaire pourrait les détecter (F)
5. La chimie pilotée à distance par un échographe médical (F)
6. APOC3 et les maladies coronaires (F)
7. Influence du microbiote intestinal sur le risque de cancer du sein (F)
8. Le virus de la rougeole contre le cancer (F)
9. FGF1 et le diabète de type 2 (F)

Santé & Environnement

- 10 Un carburant à base de dioxyde de carbone. (F)

Biotechs

NOXIDOXI - VIRPATH & BEEWAIR

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

ÉCOLE DE L'INNOVATION THERAPEUTIQUE ARIIS/AVIESAN

La seconde édition de l'École de l'innovation thérapeutique Ariis/Aviesan a eu lieu en juin dernier. Il s'agissait de trois journées d'interactions entre jeunes chercheurs académiques et acteurs de la recherche pharmaceutique.

Elle comprenait, entre autres, les conférences suivantes :

- La recherche dans les industries de la santé : état des lieux, enjeux et stratégies d'entreprises (Jorge Kirilovsky – GSK)
- Les métiers de la recherche dans l'entreprise (Franck Thibault & Catherine Perret – Sanofi)
- IMI 2 : la recherche précompétitive est-elle possible ? (Angela Baker – Inserm Transfert)
- Télésanté et bien vieillir (François Hirsch – Aviesan & Jacques Duchêne – Université de Technologie de Troyes).
- Les industries de santé : un secteur industriel stratégique (Pascal Le Guyader – Leem).
- L'enjeu des « *Big data* » en recherche (Mokrane Bouzeghoub – CNRS).
- Éthique et Recherche en Santé (Hervé Chneiweiss – Inserm).

Rappelons qu'Aviesan a pour objectifs de :

- coordonner l'analyse stratégique, la programmation scientifique et la mise en œuvre opérationnelle de la recherche en sciences de la vie et de la santé ;
- donner un nouvel essor à la recherche translationnelle en accélérant le transfert des connaissances fondamentales vers leurs applications cliniques ;
- favoriser la transdisciplinarité en ouvrant la biologie et la médecine aux apports des mathématiques, de la physique, de la chimie, de l'informatique, des sciences de l'ingénieur, des sciences humaines et sociales ;
- veiller à la cohérence des projets en matière de thématiques et d'infrastructures ;
- assurer la valorisation clinique, économique et sociale des connaissances, en facilitant notamment les partenariats industriels ;
- définir des positions communes en matière de recherche européenne et de coopération internationale ;
- harmoniser et simplifier les procédures administratives des laboratoires en vue de libérer la créativité et l'excellence des équipes

LES MEDICAMENTS A SUCCES COMMERCIAL (« *BLOCKBUSTERS* ») DES PROCHAINES ANNEES

Selon le périodique *Chem & Eng News* en date du 29 septembre 2014, les dix médicaments à succès commercial des prochaines années seront :

SOVALDI® (DCI : sofosbuvir)

Gilead, hépatites C

TECFIDERA® (DCI : dimethyl fumarate)

Biogen Idec, sclérose multiple

KADCYLA® (DCI : ado-trastuzumab emtansine)

Roche/Genentech, cancer du sein

IMBRUVICA® (DCI : ibrutinib)

Pharmacyclics et Johnson & Johnson/Janssen Biotech,
lymphome du manteau, leucémie lymphoïde chronique

TIVICAY® (DCI : dolutégravir)

GlaxoSmithKline, Pfizer and Shionogi (ViiV Healthcare), VIH

**STRIBILD® (DCI : elvitégravir, cobicistat, emtricitabine,
fumarate de ténofovir)**

Gilead, VIH

GAZYVA® (DCI : obinutuzumab)

Roche/Genentech and Biogen Idec, leucémie lymphoïde chronique

OTEZLA® (DCI : apremilast)

Celgene, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques modéré à grave

BRINTELLIX® (DCI : vortioxétine)

Takeda Pharmaceutical Company Limited et Lundbeck, antidépresseur

BREO™ ELLIPTA™ (DCI : furoate de fluticasone et trifénatate de vilantérol) et

ANORO™ ELLIPTA™ (DCI : bromure d'uméclicinium et trifénatate de vilantérol)

GlaxoSmithKline, maladie pulmonaire obstructive chronique (bronchite chronique et emphysème)

Les dix médicaments les plus prometteurs, encore dans les pipelines :

INHIBITEURS DE PD-1 (« programmed death receptor ») ET DE PDL-1 (ligand de PD-1) Bristol-Myers Squibb, Merck & Co, Roche et autres, nombreux cancers, dont les mélanomes

INHIBITEURS DES PROTÉASES NS5A et NS5B Gilead, AbbVie, Merck & Co, Bristol-Myers Squibb et Achillion, hépatites C

PALPOCICLIB (DCI), inhibiteur de kinases cyclines-dépendantes Pfizer, cancer du sein.

TOUJEO® (DCI : insuline gargline, injectable)

Sanofi, diabète de type 2

NÉRATINIB (DCI), inhibiteur de tyrosine kinases

Puma Biotechnology, cancer du sein

ISONEP™ (anticorps anti-sphingosine -1-phosphate)

Lpath, forme humide de la DMLA

ANTI-LINGO-1 (inhibiteur de la protéine LINGO-1)

Biogen Idec, sclérose en plaques

CAR (“chimeric antigen receptor”) T-CELL THERAPY

Bellicum, Juno, Kite, Novartis and others, cancer

LENTIGLOBIN™ GENE THERAPY

blue bird bio, β-thalassémie sévère

Innovations scientifiques et thérapeutiques

1. Benzodiazépines et maladie d'Alzheimer

C'est confirmé. Une consommation supérieure à trois mois de benzodiazépines augmenterait de près de 50 % le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer. C'est ce que révèlent les conclusions d'une étude française publiées dans la dernière édition du *British Medical Journal* (BMJ). L'étude menée par Sophie Billioti de Gage, chercheuse à l'Inserm, et ses collaborateurs pourrait modifier la tendance des français à consommer de façon continue des

benzodiazépines. En effet, les travaux qu'ils ont menés sur près de 9 000 personnes âgées de plus de 66 ans, suivies pendant 6 à 10 ans, ont permis de montrer que la prise quotidienne de médicaments psychotropes sur plusieurs mois accentuait les risques de développer une maladie neurodégénérative.

Si ces données sont une nouvelle fois confirmées, la nécessité pour les Français de réduire leur consommation en médicaments psychotropes devient un véritable problème de santé publique. En 2012, selon un rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 11,5 millions de nos concitoyens en auraient pris au moins une fois.

Source : Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. Billioti de Gage S, *et al. Br. Med Journal.* 2014; 349: g5205. doi:10.1136/bmj.g5205

2. Recherches en cours pour lutter contre *Clostridium difficile*

La fidaxomyline est le premier médicament approuvé pour lutter contre *Clostridium difficile*, tandis que le NVB302, un « lantibiotique¹ » de type B, analogue hémisynthétique de la desoxyactagardine B isolée d'*Actinoplanes liguriae* (voir lettre n° 6 § 9) est en cours de développement. Plus récemment, rappelons l'annonce faite par Sanofi Pasteur – la division vaccins de Sanofi, du lancement des essais cliniques de phase III du programme Cdiffense, pour évaluer l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité d'un vaccin candidat (voir lettre n° 12 § 7) pour la prévention des infections primaires symptomatiques à *Clostridium difficile* (ICD). Par ailleurs, plusieurs autres approches sont en cours. C'est ce qui a été récemment souligné lors du Congrès européen de chimie médicinale, qui s'est tenu à Lisbonne, début septembre 2014 :

- Tout d'abord, la découverte et le développement de la SUROTOMYCINE¹ ou CB 315 développé par Cubist Scientist, un antibiotique cyclopeptidique administrable par voie orale. Cet antibiotique est particulièrement actif vis-à-vis des organismes Gram positif, dont *C. difficile* et des entérocoques résistants à la vancomycine. Après avoir franchi avec succès les phases 1 et 2 d'essais cliniques, les études de phase 3 devraient être initiées prochainement.
- Le MBX-500, développé par Microbiotix, Inc. aux États-Unis, est un composé antibactérien² constitué d'un inhibiteur d'ADN polymérase (un anilino-uracile) et d'un inhibiteur de gyrases et de topoisomérases, une fluoroquinolone.
- Le CADAZOLIDE est un antibiotique de la famille des oxazolidinones³, constitué d'une partie quinolone qui agit comme un inhibiteur de synthèse protéique chez la bactérie. Il est particulièrement actif envers la production de la toxine de *C. difficile* et la formation des spores, *in vitro*. Il en est au stade 3 de son développement.
- Sources :
 1. Surotomycin demonstrates low in vitro frequency of resistance and rapid bactericidal activity in *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. Mascio CT, *et al. Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jul; 58(7): 3976-82. doi:10.1128/AAC.00124-14
 2. MBX-500 is effective for the treatment of *Clostridium difficile* infection in Gnotobiotic Piglets. Steele J. *et al. Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(8): 4039-4041. doi : 10.1128/AAC.00304-13
 3. Investigations of the mode of action and resistance development of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. Locher HH, *et al. Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(2): 901-8. doi:10.1128/AAC.01831-13

3. Un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque systolique.

¹ En anglais « lantibiotics », classe d'antibiotiques peptidiques qui contiennent des acides aminés thioéthers polycycliques, comme la lanthionine ou la méthyllanthionine, et des acides aminés insaturés, comme la déhydroalanine ou l'acide 2-aminoisobutyrique ; produits par des bactéries Gram positif (*Streptococcus* et *Streptomyces*) qui attaquent d'autres bactéries Gram positif (bactériocines).

Depuis au moins 25 ans, le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique (ICS) repose sur la triple thérapie associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IECA), un β -bloquant et un inhibiteur de l'aldostérone. En cas d'intolérance à un IECA (toux par exemple), on peut substituer l'IECA par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, un « sartan » (ARB), sans que ce dernier ait un quelconque effet supérieur ou inférieur à un IECA qui reste le médicament de première intention dans cette maladie.

Au cours du dernier congrès de la Société européenne de cardiologie qui s'est tenu à Barcelone (du 30 août au 3 septembre 2014), il a été fait mention des résultats spectaculaires de l'essai clinique multicentrique PARADIGM-HF comparant la mortalité cardiovasculaire associée à la fréquence d'hospitalisation pour ICS (critère primaire) chez plus de 8000 malades traités, soit par 10 mg par jour d'énalapril (IEC de référence) soit par 200 mg deux fois par jour de LCZ696 (Novartis) – qui associe un ARB, le valsartan, à un inhibiteur de la néprilysine, une endopeptidase neutre qui dégrade plusieurs peptides endogènes vasodilatateurs, dont les peptides natriurétiques (ANP, BNP), la bradykinine et l'adrénoméduline. De manière tout à fait inattendue le LCZ696 réduit significativement de 21 % la mortalité (critère primaire) par rapport à l'IEC de référence, l'énalapril, qui réduisait déjà de près de 20 % la mortalité par rapport à un placebo ; les malades étant par ailleurs traités de manière optimale, notamment par des β -bloquants. La puissance statistique de la réponse clinique sur l'ensemble des critères primaires et secondaires (dont l'amélioration de la symptomatologie et l'augmentation de l'aptitude à l'exercice physique des malades) a justifié l'arrêt prématuré de cet essai (27 mois). Ce résultat est d'autant plus inattendu qu'individuellement ni le VALSARTAN (ARB) ni l'inhibiteur de la NEPRILYSINE (le AHU377) ne s'étaient révélés actifs dans l'ICS. Les seuls effets secondaires rapportés du LCZ696 sont une hypotension artérielle un peu plus marquée qu'avec l'énalapril, mais une meilleure prévention de la fonction rénale, moins d'hyperkaliémie et de toux. En outre, le taux d'angioœdèmes est considérablement moindre que celui observé quelques années plus tôt avec l'OMAPATRILATE, une molécule associant un IECA à un autre inhibiteur de la néprilysine, et qui avait été retiré du marché prématurément.

Pour autant spectaculaire que sont les résultats de PARADIGM-HF, il faut toutefois retenir, d'une part, qu'il s'agit encore d'une molécule en cours d'investigation (ce n'est pas encore un médicament disponible) et, d'autre part, que le LCZ696 n'est proposé que comme traitement substitutif à un IECA qui reste à ce jour le traitement de première intention dans l'ICS. Les résultats de l'étude PARADIGM-HF viennent d'être publiés.

Contribution : A. Berdeaux

Source : Nouveau médicament Novartis LCZ696 pour l'insuffisance cardiaque, réduit de 20 % le nombre de décès d'origine cardiovasculaire par rapport à l'inhibiteur de l'ECA dans l'étude de référence, PARADIGM-HF.
<http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/fr/2014/1852532.shtml>

4. Papillomavirus, un simple test urinaire pourrait les détecter.

Une équipe de chercheurs britanniques vient de mettre au point des tests urinaires capables de détecter ces agents pathogènes responsables du cancer du col de l'utérus. Cette technique, moins invasive que les frottis, pourrait permettre d'améliorer le dépistage de ce dernier, ainsi que la prise en charge des patientes. C'est ce que révèle une étude publiée dans la dernière édition du *British Medical Journal* (BMJ).

Transmis surtout par voie sexuelle, les papillomavirus humains (PVH) sont très répandus dans la population. Les experts estiment que plus de 80 % des femmes sexuellement actives sont infectées par ces agents pathogènes. Dans près de 90 % des cas, ces derniers sont éliminés de l'organisme sans causer de dégâts. Quand ils persistent, ils sont responsables de maladies différentes et variées, notamment le cancer du col de l'utérus, le cancer anal ou les verrues génitales ou condylomes.

Actuellement, on estime que chaque année, un peu plus de 3 000 Françaises développent un cancer du col de l'utérus, et 1 000 d'entre elles décèdent des suites de cette maladie. C'est le troisième cancer le plus courant chez la femme. Le meilleur moyen pour se prémunir du risque de développer cette tumeur est d'être vaccinée contre les

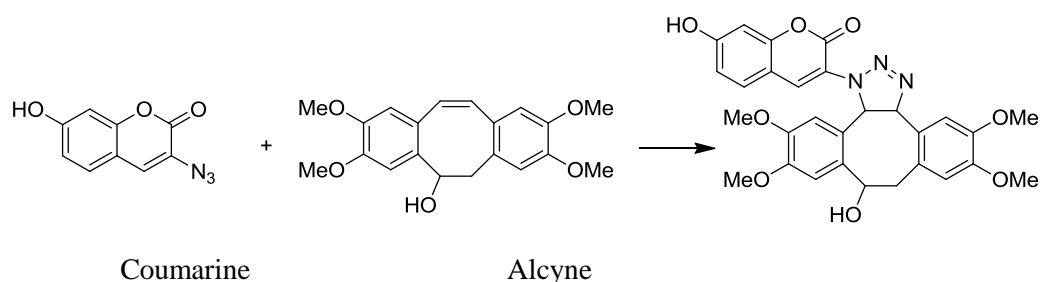
papillomavirus (PVH), avant le premier rapport sexuel. S'il existe une quarantaine de PVH différents, les spécialistes estiment que dans 70 % des cas, l'apparition du cancer du col de l'utérus est due aux virus de types 16 et 18. C'est d'ailleurs contre ces deux agents pathogènes spécifiques que les deux vaccins, l'un bivalent (PVH-16 et -18 : CERVARIX[®]) et l'autre tétravalent (PHV-6, -11, -16, et -18 : GARDASIL[®]), mis sur le marché depuis plusieurs années, sont efficaces². Si ces traitements prophylactiques font débat, le meilleur moyen de prévenir le risque de cancer reste le frottis vaginal.

Cet examen reste invasif. Afin d'en limiter l'utilisation, des chercheurs de l'Université de Manchester ont procédé à une méta-analyse qui portait sur plus de 14 études dont l'objectif était de comparer l'efficacité du diagnostic d'infection au PVH entre tests urinaires existants et celle des frottis. Si les résultats montrent que le frottis reste le meilleur moyen de détecter ce type d'agents pathogènes, la fiabilité des tests urinaires est assez satisfaisante : 73 % dans le cas d'un résultat positif, et de 98 % dans le cas d'un résultat négatif.

5. La chimie pilotée à distance par un échographe médical

Dans le cadre d'une collaboration entre le Laboratoire de chimie organique (CNRS/ESPCI ParisTech), le Laboratoire microfluidique, MEMS, nanostructures (CNRS/ESPCI ParisTech) et l'Institut Langevin Ondes et image (CNRS/INSERM/ESPCI ParisTech), les chercheurs ont démontré qu'une réaction chimique pouvait être induite à distance et de manière très localisée par des impulsions ultrasonores générées grâce à un échographe utilisé actuellement en clinique. Cette démonstration permettrait d'envisager la production de médicaments puissants, directement et uniquement dans les tissus malades (tumeurs cancéreuses par exemple) identifiés par imagerie médicale.

Pour produire une réaction chimique localement, les équipes de l'ESPCI ParisTech ont proposé de co-injecter deux de ses précurseurs, dont l'un serait encapsulé dans une goutte micrométrique sensible aux ultrasons, et d'induire leur réaction sous l'effet d'une impulsion acoustique provenant d'un échographe clinique. L'encapsulation est effectuée à l'intérieur de gouttes composites de 5 microns produites par microfluidique, dont la matrice est formée de perfluorocarbure liquide, qui s'évapore lorsque des pressions acoustiques modérées lui sont imposées. Ces gouttes ont d'ailleurs déjà été utilisées à l'ESPCI ParisTech pour le largage de marqueurs optiques chez l'animal. Puisque l'échographe permet d'imager la zone à traiter et de contrôler précisément les pressions acoustiques, la distribution spatio-temporelle de la réaction chimique pourrait être contrôlée avec une précision du millimètre et des temps de réponse de l'ordre de la milliseconde.



Ce concept de chimie *in situ* par ultrasons a été validé sur une réaction « click » bio-orthogonale. Ainsi, un dérivé de coumarine comportant une fonction azoture a été encapsulé dans des gouttes composites qui ont elles-mêmes été injectées dans une solution comportant le partenaire de réaction (ici un alcyne, c'est-à-dire un composé comportant une double liaison, non aromatique). En l'absence d'ultrasons, la barrière de perfluorocarbure qui constitue l'enveloppe la goutte composite empêche la réaction d'avoir lieu. En soumettant le mélange à des impulsions ultrasonores provenant d'un échographe clinique, on observe la destruction des gouttes et le largage de leur contenu. La réaction entre les deux partenaires de « click » qui se traduit par la formation d'un composé hautement fluorescent est alors observée, démontrant ainsi qu'une réaction chimique peut être induite par un scanner d'imagerie. Par ailleurs, en déplaçant la focale ultrasonore, il est également possible de contrôler la réaction de manière spatiale, soulignant ainsi la précision de la méthode.

² Un vaccin nonavalent (PVH-6, -11, -16, -18, -31, -33, -45, -52, et -58) a été développé par Merck & Co.

Source:

High Spatiotemporal Control of Spontaneous Reactions Using Ultrasound--Triggered Composite Droplets. Bezagu M, *et al.* *J Am Chem Soc.* 2014; 136: 7205- 7208. doi : 10.1021/ja5019354

6. APOC3 et les maladies coronaires.

Deux équipes viennent conjointement d'identifier un gène spécifique qui, réprimé, conduit à l'effondrement du taux de triglycérides et réduit le risque de subir une complication vasculaire coronarienne ou cérébrale. Ces études, toutes deux publiées dans le *New England Journal of Medicine*, éclairent la prise en charge des triglycérides d'un jour nouveau et ouvrent le champ à de nouveaux médicaments capables de réduire la mortalité coronaire, en inhibant directement le gène responsable, APOC3.

À l'origine de cette identification, le fait que les individus (1 sur 150), qui présentent une mutation génétique rare du gène codant l'apolipoprotéine C3 (APOC3), ont non seulement un taux de triglycérides très faible (40 % par rapport à la moyenne), mais présentent peu de risque de développer une maladie coronaire. Telles sont les conclusions de ces deux études.

Sources :

Loss-of-Function Mutations in *APOC3*, Triglycerides, and Coronary Disease. Crosby J, *et al.* *New Engl J Med.* 2014; Jul 3; 371(1): 22-31. doi : 10.1056/NEJMoa1307095

Loss-of-Function Mutations in *APOC3* and Risk of Ischemic Vascular Disease. Anders Berg Jørgensen, *et al.* *New Engl J Med.* 2014; Jul 3; 371(1): 32-41. doi:10.1056/NEJMoa1308027

7. Influence du microbiote intestinal sur le risque de cancer du sein

Chez les femmes ménopausées, le microbiote pourrait influencer le risque de cancer du sein en modulant la dégradation intestinale des œstrogènes. Des résultats américains publiés dans le *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, montrent ainsi qu'un microbiote diversifié libère des métabolites à demi-vie plus courte et à activité œstrogénique réduite, en principes associés à un risque moindre [1].

« La composition et la diversité du microbiote intestinal sont associées à un profil du métabolisme œstrogénique, lui-même prédictif du risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées », écrit l'équipe du Dr Barbara J. Fuhrman (Université d'Arkansas, Little Rock, États-Unis).

L'étude porte sur 60 femmes ménopausées, âgées de 55 à 69 ans, qui ne présentaient pas d'antécédent de cancer ou de maladie gastro-intestinale. Par ailleurs, elles ne prenaient pas d'antibiotique, ni de traitement hormonal substitutif.

Les rapports entre œstrogènes excrétés sous forme native et sous forme des différents métabolites, et les rapports de ces métabolites entre eux ont été évalués dans des échantillons d'urine.

Quant au microbiote intestinal de ces femmes, il a été analysé dans des prélèvements fécaux.

On note que l'analyse s'est basée sur le polymorphisme du gène codant l'ARNr 16S et non sur des séquençages de génomes entiers, ce qui limite naturellement la représentation de la diversité bactérienne.

Quatre indices ont été utilisés pour chiffrer cette diversité : le nombre d'unités taxonomiques opérationnelles, l'indice de diversité de Shannon, l'indice de Simpson et la diversité phylogénétique.

L'un de ces quatre indices, la diversité phylogénétique, est apparu associé de manière statistiquement significative au rapport métabolites/œstrogène urinaire ($p = 0,004$) ou au rapport métabolites de la voie d'hydroxylation 2/métabolites issus de la voie 16 ($p = 0,05$). Ces deux variables augmentent avec les quintiles de diversité phylogénétique.

Un rapport [métabolites hydroxylés en positions -2 ou -4 sur œstrogène urinaire] élevé étant associé à un moindre risque de cancer du sein, ces résultats suggèrent que les femmes dont le microbiote est le plus diversifié – au moins en ce qui concerne le polymorphisme de l'ARNr16S – ont un profil de risque de cancer du sein plus favorable.

Le catabolisme des œstrogènes circulants influencerait le risque de cancer du sein via les métabolites, dont une part est réabsorbée dans le tube digestif. Les œstrogènes passent dans le sang sous une forme conjuguée, sulfates ou glucuronides. Ils peuvent alors être éliminés par les reins ou excrétés dans la bile. Ceux qui sont excrétés dans la bile passent dans l'intestin distal, où ils peuvent être hydrolysés par les sulfatases ou glucuronidases de la flore, puis réabsorbés par la muqueuse pour, *in fine*, participer à un recyclage entérohépatique.

Selon la composition de cette flore, et son activité d'hydrolyse, cette réabsorption va donc se solder par la remise en circulation de métabolites qui n'ont pas tous la même demi-vie ni la même activité œstrogénique.

Le risque tumoral diminue lorsque le rapport entre les métabolites issus d'une hydroxylation en C2 ou C4 et les œstrogènes circulants augmente, ou lorsque le catabolisme est orienté vers une hydroxylation en C2 plutôt qu'en C16.

En l'absence de tests fonctionnels, il est naturellement difficile de caractériser les espèces microbiennes en cause dans les différents profils du catabolisme œstrogénique. Les auteurs signalent néanmoins que le rapport métabolites sur œstrogènes urinaires est positivement associé à l'abondance relative des embranchements autres que *Firmicutes* et *Bacteroidetes* ($p = 0,04$).

Ce rapport était également positivement associé à l'abondance d'espèces de la classe des *Clostridia*, de l'ordre des *Clostridiales* et de la famille des *Ruminococcaceae*, et négativement associé à l'abondance des espèces du genre *Bacteroides*.

Contribution : P. Bourlioux

Source : Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. Fuhrman BJ, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 11:jc20142222.

8 Le virus de la rougeole contre le cancer.

Selon une étude américaine¹ conduite par le professeur S. Russel, hématologue à la Mayo Clinic, une seule injection d'une dose massive du virus modifié de la rougeole, provoquerait une régression des cellules cancéreuses. L'article intitulé « *Remission of Disseminated Cancer After Systemic Oncolytic Virotherapy* » fait état de la rémission de cancers métastatiques (myélomes réfractaires) chez deux patientes.

Mais, la dimension totalement inédite de la rémission de Stacy (la patiente traitée) réside dans le fait que le cancer de cette dernière était métastasé : en obtenant sa rémission totale, Stephen Russell et ses collègues ont donc démontré que le recours à la virothérapie, pour le traitement des cancers métastasés, était une piste extrêmement prometteuse à l'avenir.

Il est à noter qu'une seconde patiente âgée de 65 ans, atteinte elle aussi d'un myélome multiple, a été traitée en même temps que Stacy à l'aide du même traitement (injection massive d'un virus modifié de la rougeole). Mais, pour ce deuxième cas, les médecins de la Mayo Clinic n'ont pas obtenu de rémission totale. Toutefois, une réduction partielle du nombre de cellules cancéreuses a tout de même été observée.

Selon des spécialistes comme Marc Grégoire (Inserm/CNRS Angers)² cette étude fait la preuve du concept, mais aucune véritable conclusion ne peut être tirée à partir de si peu de cas. Néanmoins, ceci confirme que la virothérapie est une approche prometteuse dans le traitement de nombreux cancers comme cela déjà été montré dans celui de l'ovaire et du glioblastome³.

Le virus de la rougeole étant très stable, l'utilisation de ce virus modifié serait sans risque (*dixit* Marc Grégoire).

Sources :

1. Remission of Disseminated Cancer After Systemic Oncolytic Virotherapy. Russel SJ, *et al. Mayo Clinic Proceedings* 2014; 89(7) : 926–933.
2. Cancer. Le virus de la rougeole, une arme à doses massives. *Sciences & Santé* 2014 ; 21 : 17.
3. Voir Lettre n° 4 § 4 et Lettre n° 9 § 4 sur le TVEC.

9 FGF1 et le diabète de type 2

Une simple injection du facteur de croissance fibroblastique recombinant de type 1 ou FGF1 (« *Fibroblast Growth factor-1* ») serait en mesure de normaliser, chez la souris, le taux de glucose dans le cas de sévères hyperglycémies. Ceci, non seulement en contrôlant le taux sanguin de glucose, mais aussi en restaurant la sensibilité à l'insuline. Ce qui semble également intéressant, c'est que cet effet n'est accompagné d'aucun effet secondaire, contrairement aux traitements habituels.

Reste à expliquer le mécanisme et réaliser des essais chez l'homme.

Source : FGF1 restores blood glucose levels and insulin sensitivity in diabetic mice. Suh JM *et al. Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(576) : doi:10.1038/nrendo.2014.129

Santé et Environnement

10 Un carburant à base de dioxyde de carbone.

L'utilisation du méthanol comme carburant a suscité beaucoup d'intérêt pendant les crises pétrolières des années 1970, en raison de son faible coût. Si des problèmes sont très vite survenus dans l'élaboration de mélanges essence – méthanol, l'obtention d'essence à partir du méthanol a été démontrée par la société Mobil (procédé MTG : *methanol to gasoline*). Une unité de production fonctionne en Nouvelle-Zélande, depuis les années 1980, et la seconde génération est opérationnelle en Chine.

Il n'en reste pas moins que les rendements restent dérisoires, en particulier lors de la seconde étape qui consiste à transformer l'acide formique en méthanol en présence de catalyseurs à l'indium. Le rendement n'est que de 2 % par suite d'une réaction compétitive, celle de la deshydrogénation de l'acide formique HCOOH en CO₂ et H₂. Le procédé, dont il est question ici, permet d'améliorer ce rendement (50 %) par l'utilisation de complexes du ruthénium dans des conditions douces. Les intermédiaires de réaction ont été isolés et caractérisés.

Source : Efficient disproportionation of formic acid to methanol using molecular ruthenium catalysts. Savourey S, *et al. Ang Chem Int Ed.* 2014; 53(39): 10466-70. doi:10.1002/anie.201405457

Biotechs dans le domaine de la santé

NOXIDOXI

Lancée en 2011, Noxidoxi est la première marque de dermocosmétique française destinée à lutter contre les ravages du tabagisme sur la peau. Cette première marque de dermocosmétique au monde est destinée à lutter contre

les méfaits dermatologiques induits par la cigarette. C'est l'un des deux principaux facteurs de vieillissement prématuré de la peau, avec la pollution. Noxidoxi propose déjà quatre produits, dont un stylo pour les lèvres, capable de réhydrater la peau, d'enlever les ridules et d'éviter les peaux mortes. Ou un tube gommant pour retrouver un teint « parfait ». Leur fabrication, sous-traitée, est « *made in France* », et les produits font l'objet de tests cliniques. La marque est déjà présente dans 300 pharmacies, dans toutes les parapharmacies Monoprix et sera disponible, dès janvier 2015, dans une grande chaîne de parfumerie.

L'entreprise a breveté un produit capable de relancer le renouvellement cellulaire d'une peau attaquée par le tabagisme qui accentue les rides, la déshydratation, provoque des taches brunes, donne le teint gris... Ce qui permet ensuite de pouvoir traiter la peau efficacement avec des crèmes, et de retrouver un teint « normal ».

Source : L'Usine nouvelle, n° 3385-3386, page 20.

VIRPATH & BEEWAIR

Le Laboratoire de Virologie et pathologie humaine VirPatH, rattaché à l'Université Claude-Bernard – Lyon 1, et dirigé par le Pr Bruno Lina (PU-PH), est associé à l'Organisation mondiale de la santé et héberge le Centre national de Référence des virus influenza. Cette entité, commune à l'Université Claude-Bernard et aux Hospices Civils de Lyon, a également un partenariat privilégié avec l'Institut de Veille sanitaire et l'Institut de Microbiologie et des maladies infectieuses de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). Les programmes de recherche du laboratoire VirPatH se focalisent sur les mécanismes d'émergence et de réémergence des virus influenza, sur leur pathogénèse et les relations hôte – pathogène. Ils visent à : i) mieux comprendre le rôle des interactions moléculaires entre segments de gènes viraux dans les phénomènes d'assemblage et de réassortiment génétique ; ii) mieux caractériser certaines voies de signalisation et métaboliques cellulaires détournées par les virus durant l'infection et clés pour l'infection ; iii) analyser la dérégulation de la réponse immunitaire de l'hôte, lors de l'infection grippale, en lien avec l'activation spécifique de certains récepteurs cellulaires, notamment au niveau alvéolaire. Le laboratoire s'est doté d'infrastructures adaptées à la virologie moléculaire et cellulaire. Plusieurs outils tels que des systèmes de génétique inverse de virus humains et aviaires ; des technologies avancées de microscopies et des modèles animaux adaptés ont été acquis et développés par le laboratoire. De plus, VirPatH comporte un laboratoire de Biosécurité de niveau 3, et a un accès au laboratoire de Biosécurité de niveau 4, avec du personnel formé. Enfin, le laboratoire s'inscrit dans un réseau collaboratif national et international lui permettant d'avoir accès à des technologies d'analyses à haut débit.

Un purificateur d'air particulièrement novateur est en mesure d'éliminer la contamination par le coronaravirus véhiculé par l'air ambiant, et mortel dans 30 % des cas. L'innovation qui repose sur l'électrochimie pourrait ainsi répondre à un besoin sanitaire mondial. Issu d'une « *start-up* » de Mâcon, BeeWair. Ce dispositif est développé par Virpath, qui travaille précisément sur les coronavirus et dans une atmosphère confinée. Beewair, après des années de recherche, a mis au point une technologie, brevetée et certifiée, qui purifie l'air, en supprimant rapidement les polluants chimiques, les micro-organismes, les virus, les moisissures et les odeurs. Elle est déjà utilisée par de nombreux professionnels de la santé et de grands noms de l'industrie.

À noter que cette « *start-up* » a notamment livré des purificateurs en Arabie Saoudite, pour le pèlerinage de La Mecque, qui a eu lieu cette année du 4 au 10 octobre. Les autorités de ce pays du Moyen-Orient doivent, en effet, lutter contre une épidémie de MERS (*Middle-East respiratory syndrome*), difficile à endiguer avec la présence de millions de fidèles.

Source : <http://www.virpath.com/> & www.virpath.com/vircell-molecular-and-cellular.../2014-innovation