



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° 27

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. Les résultats du projet « Ternanomed » au Collège de France (19 mai 2015)
2. Un pôle de santé créé à Rennes
3. Enregistrements de nouvelles molécules par la FDA en 2014

Innovations scientifiques et thérapeutiques

4. Les dérivés méthylés de la L-arginine sont des biomarqueurs des risques cardiovasculaires associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. (F)
5. Vers des traitements pour les infections par le virus Ebola (F)
6. Varénicline (CHAMPIX®) et sevrage tabagique : vraiment du nouveau ? (C)
7. Réévaluation du rapport bénéfice – risque des médicaments à base d'hydroxyzine (C)
8. Le fructose, principal moteur du diabète (C)
9. Des robots biologiques pilotés par la contraction de cellules squelettiques (F)
10. Auranofine, un vieux médicament « revisité » (C)
11. Des cellules souches embryonnaires pour le traitement de la DMLA (C)
12. Les radionucléides pour le développement de nouveaux médicaments (P)

Santé & Environnement

13. La « skunk », une espèce de cannabis fortement dosée en THC, triple le risque de psychose.

Biotechs

PHARNEXT

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

1. Les résultats du projet « Ternanomed » au Collège de France (19 mai 2015)

Le 19 mai prochain seront présentés, au Collège de France, les résultats du programme « Ternanomed » (projet *ERC Advanced Grant* porté par notre collègue Patrick Couvreur) intitulé « La terpénoylation : un concept original pour la découverte de nouveaux « nanomédicaments ». L'idée de ce projet était de passer du paradigme de l'encapsulation « physique » (utilisée jusqu'ici) à celui de l'encapsulation « chimique » pour concevoir des nanomédicaments, avec un pouvoir de charge plus élevé en principe actif et une libération ciblée de la molécule active.

Pour ce faire, les auteurs ont tiré profit de l'extraordinaire diversité chimique et structurelle offerte par les terpènes naturels et synthétiques pour les coupler à des molécules présentant une activité pharmacologique. La preuve de concept de cette stratégie, en rupture avec toutes les approches proposées jusqu'ici, a notamment été faite en couplant des molécules médicamenteuses au squalène, un lipide naturel et biocompatible. En raison de la conformation moléculaire très compacte de celui-ci, les bioconjugués s'auto-assemblent spontanément sous forme de nanoparticules. Basé sur une approche multidisciplinaire incluant la chimie de conjugaison, la physicochimie des assemblages supramoléculaires, la pharmacotechnie, la biologie moléculaire et cellulaire et la pharmacologie, ce programme de recherche a visé à proposer de nouvelles relations structure/activité dans le monde des nanotechnologies appliquées au médicament.

Pour en savoir plus et s'inscrire : <http://colloque-erc-ternanomed.com/>

2. Un pôle de santé créé à Rennes

Pour accélérer le développement des start-ups dédiées aux biotechnologies, Rennes Métropole vient d'investir 8,7 millions d'euros dans un biopôle avec le soutien de la région Bretagne et du Fonds européen de développement régional¹. Implanté au cœur de la technopole rennaise, dans le secteur de Champeaux, ce biopôle dispose d'un bâtiment de 2 700 m² consacré aux innovations dans l'agrosanté et l'environnement. Il bénéficie de la présence voisine du pôle agronomique Ouest réunissant l'Inra et l'Agrocampus Ouest.

Quatre sociétés y ont déjà pris place :

- **HCS Pharma** qui œuvre dans la recherche cellulaire avec des techniques innovantes d'imagerie cellulaire à haut débit ;
- **Omega 4 system** qui souhaite être un acteur majeur de la chimie verte ;
- **United Pharmaceuticals** qui, par son expérience et son expertise dans les domaines de la nutrition et de la gastro-entéro-pédiatrie, propose l'une des gammes les plus complètes de produits de nutrition infantile pour répondre aux besoins nutritionnels spécifiques des jeunes enfants et traiter les désagréments gastro-intestinaux et maladies chroniques associés ;
- **Lesaffre Ingrédients Services**, filiale du groupe Lesaffre, spécialiste international des levures.

L'inauguration a eu lieu le 29 janvier dernier.



Sources :

1. <http://www.usinenouvelle.com/article/un-biopole-au-c-ur-de-rennes.N313619>
2. http://metropole.rennes.fr/fileadmin/rrm/documents/Espace_Presse/Dossier_de_presse/2015_DDP_inaugurationBiopole_01.pdf

3. Enregistrements de nouvelles molécules par la FDA en 2014

Le CDER (*Center for Drug Evaluation and Research*) publie dans la revue *Nature Reviews* une analyse des 41 nouvelles molécules que la FDA a enregistrées en 2014. En 2013, il n'y en avait eu que 27 (soit plus de 50 % d'augmentation) et plus de 30 % si l'on se réfère à la moyenne des enregistrements sur les 5 dernières années (31,6 %). Le record avait été de 53 enregistrements, en 1996.

Cette très belle réussite est cependant tempérée par le fait que nombre de ces « nouvelles » molécules enregistrées sont en fait actives sur la même cible pharmacologique et ont donc les mêmes indications thérapeutiques que des molécules déjà enregistrées et commercialisées (exemple de 4 « nouvelles » molécules pour le traitement du diabète de type 2, dont certaines sont en seconde ou troisième position dans la liste des molécules agissant par le même mécanisme (des inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose)..., voire même en quatrième ou cinquième position pour la classe des molécules agonistes des récepteurs « *glucagon-like peptide 1* » [GLP-1]). Sur un plan commercial, la valorisation attendue serait même en légère baisse par rapport à 2013. Sur ces 41 nouvelles molécules, 12 (29 %) devraient être des blockbusters dans les 5 ans à venir (contre 13 soit 48 %, en 2013), mais seulement 3 d'entre elles (7 %) devraient dépasser les 2 millions de dollars (contre 6 soit 22 %, en 2013).

Comme les années précédentes, c'est dans les domaines de l'oncologie et des maladies infectieuses (pour chacun, 22 % de la totalité des enregistrements) que sont les principales innovations, notamment avec les molécules actives sur HCV et HIV. Idem pour les maladies métaboliques (diabète de type 2 surtout). On remarque l'enregistrement de 4 nouveaux antibiotiques. La forte progression pour les molécules destinées au traitement des maladies orphelines se poursuit (17 molécules, soit 41 % contre 9 (33 %) en 2013). Enfin, on notera que les molécules à visée cardiovasculaire ne représentent plus que 3 % des enregistrements en 2014.

Source: Mullard A. 2014 FDA drug approvals. *Nature Reviews*, 2015, 14 : 77-81. www.fda.gov

Innovations scientifiques et thérapeutiques

4. Les dérivés méthylés de la L-arginine sont des biomarqueurs des risques cardiovasculaires associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Utilisés comme anti-inflammatoires et antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont bien connus pour leurs effets secondaires digestifs liés à l'inhibition de l'isoforme constitutive de la cyclooxygénase (COX-1) ayant suscité la mise au point d'inhibiteurs sélectifs de l'isoforme inductible de cette enzyme (COX-2), les « coxibs ». L'usage répété de ces derniers a rapidement montré qu'il était associé à un taux anormalement élevé d'effets secondaires aux conséquences souvent graves, sur le plan cardiovasculaire (infarctus, accidents vasculaires cérébraux) ayant entraîné le retrait des spécialités correspondantes (rocéfoxib, célécoxib) et l'arrêt de la recherche dans cette classe de médicaments. Cependant, il s'avère que la fréquence des accidents cardiovasculaires est quasi la même avec les coxibs qu'avec les AINS classiques, qui inhibent l'activité des deux isoformes de la COX, et aucune explication solide ne permettait jusqu'à présent de l'expliquer.

Dans la revue *Circulation*, des chercheurs de l'*Imperial College* de Londres ont récemment montré en comparant les profils transcriptomiques de souris invalidées ou non pour les différentes isoformes de COX que les manifestations cardiovasculaires des anti-inflammatoires au niveau du cœur, des vaisseaux et des reins avaient pour origine le blocage de la COX-2 très abondante dans la région médullaire du rein où cette enzyme était de nature constitutive et non inductible comme on le pensait jusqu'alors. Quelle que soit la nature de l'anti-inflammatoire, sélectif ou pas de la COX-2, le blocage de cette enzyme se traduit par une augmentation importante de plusieurs dérivés méthylés de la L-arginine, dont la monométhylarginine et surtout la diméthylarginine asymétrique (ADMA), tous deux bien connus pour être des inhibiteurs compétitifs de la NO-synthase endothéliale à l'origine de la production de monoxyde d'azote (NO) dont on

connaît les propriétés vasodilatatrices et antiagrégants plaquettaires, deux propriétés par ailleurs synergiques de celles de la prostacycline, qui est un « éicosanoïde », produit par activation de la COX-1. L'augmentation de ces dérivés méthylés de la L-arginine, dont ADMA, dans le plasma des souris KO pour la COX-2 ou des souris sauvages traitées par des anti-inflammatoires sélectifs (parécocixib) ou non (naproxène) de la COX-2 a été retrouvée chez des volontaires sains ayant pris ces anti-inflammatoires pendant une semaine à la dose habituellement utilisée en thérapeutique.

Il y a donc deux conséquences majeures issues de cette recherche. D'une part, les accidents cardiovasculaires des AINS, comme ceux observés avec les coxibs, qui ne sont pas dus au blocage des COX-1/COX-2 de l'endothélium vasculaire ou des plaquettes du sang, mais sont dus à l'inhibition compétitive de la NO-synthase locale par les dérivés méthylés de la L-arginine dont la production augmente fortement suite au blocage de la COX-2 rénale. D'autre part, ces dérivés ADMA sanguins pourraient être des biomarqueurs très intéressants pour identifier des malades à risques élevés d'accidents cardiovasculaires, ou porteurs d'une mutation sur les gènes de COX-2, et soumis à un traitement régulier par des, AINS « classiques ».

Source : Ahmetaj-Shala B, et coll. Evidence that links loss of cyclooxygenase-2 with increased asymmetric dimethylarginine. Novel explanation of cardiovascular side effects associated with anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2015 ; 131 : 633-642. DOI : 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011591.

5. Vers des traitements pour les infections par le virus Ebola

Rappelons que l'épidémie actuelle d'Ebola a fait quelque 9.177 morts sur 23.000 cas recensés depuis début 2014, pour la plupart au Liberia, en Sierra Leone et en Guinée, selon le dernier bilan de l'Organisation Mondiale de la Santé. Il n'existe pour l'heure aucun traitement commercialisé mais des vaccins expérimentaux sont en étude clinique.

Depuis longtemps déjà, une équipe du *Texas Biomedical Research Institute* dirigée par Robert A Davey, suspectait certains canaux calciques en tant que responsables de l'infection par le virus Ebola. Aujourd'hui, en collaboration avec d'autres chercheurs américains et allemands, cette équipe a identifié¹ deux de ces capteurs calciques cellulaires comme porte d'entrée du virus Ebola selon un processus, non encore observé avec d'autres virus. Les auteurs se sont appuyés sur le fait que certains traitements utilisés contre l'hypertension artérielle avaient la capacité de bloquer ces canaux et ont tout naturellement testé plusieurs de ces antihypertenseurs pour déterminer celui qui serait le plus efficace à les neutraliser.

Comme preuve du concept, ils ont démontré que la tétrandrine, un alcaloïde bis-benzylisoquinoline trouvé dans les racines d'une plante japonaise, *Stephania tetrandra*, déjà connu pour bloquer des canaux calciques, était capable d'inhiber expérimentalement l'infection des globules blancs, en boîtes de Pétri. Testé chez la souris, la tétrandrine stoppe également la réplication du virus. Reste à tester son innocuité.

De son côté, l'antiviral japonais favipiravir (Avigan), déjà utilisé contre la grippe, a donné des résultats encourageants, d'abord chez l'animal² puis chez certains malades³ infectés par le virus Ebola, en contribuant à réduire la mortalité selon les résultats préliminaires d'un essai clinique.

Sources:

1. Sakurai Y, Kolokoltsov AA, Chen CC, Tidwell MW, Bauta WE, Klugbauer N, *et al.* Ebola virus. Two-pore channels control Ebola virus host cell entry and are drug targets for disease treatment. *Science*. 2015; 347(6225): 995-8. doi: 10.1126/science.1258758.
2. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S .Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.* 2014 ;105:17-21. doi: 10.1016
3. Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, Mentré F, Taburet AM, Guedj J *et al.* Favipiravir for children with Ebola. *Lancet*. 2015 Feb 14; 385(9968):603-4. doi: 10.1016

6. Varénicline (CHAMPIX®) et sevrage tabagique : vraiment du nouveau ?

La varénicline est le principe actif du CHAMPIX®, un agoniste partiel des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ nicotiques et commercialisé en Europe comme substitut du tabac. À la fois coûteux et suspecté d'effets secondaires

neuropsychiques potentiellement graves, il est recommandé en seconde intention après échec des substituts nicotiques. Cependant, une étude multicentrique menée chez 1510 fumeurs (61 centres, dans 10 pays) et récemment publiée dans le JAMA, vient de montrer que la varénicline est plus efficace qu'un placebo chez les patients qui veulent arrêter de fumer de manière progressive. Ainsi, 37,8 % des participants sous varénicline (6 mois de traitement à 1 mg de varénicline en 2 prises quotidiennes) avaient cessé de fumer au bout de six mois, contre 12,5 % dans le groupe placebo. Au bout d'un an, 27 % des patients ayant pris des comprimés de varénicline avaient arrêté de fumer, paramètre objectivé par un dosage sanguin de monoxyde de carbone, contre 9,9 % pour ceux sous placebo. Seuls 3,7 % du groupe sous varénicline ont rapporté des effets indésirables plus ou moins graves contre 2,2 % dans le groupe placebo. Il est toutefois à noter que les fumeurs qui avaient eu des comportements suicidaires dans les deux années précédant le début de l'étude, de même que tous les individus qui présentaient des troubles dépressifs ou d'anxiété importants, ont été exclus de l'étude, empêchant ainsi de généraliser les résultats à une population plus représentative de fumeurs.

Certes, cet essai est critiquable sur bien des points, notamment du fait de la comparaison des effets de la varénicline à un placebo et non pas à un substitut nicotinique prescrit selon les modalités médicales habituelles. Il a toutefois l'avantage de proposer aux patients un schéma de traitement plus adapté à « la vraie vie » des fumeurs en quête d'un sevrage tabagique durable, voire définitif. La stratégie thérapeutique consistant à associer les traitements (y compris la e-cigarette), quand ils sont efficaces, doit cependant rester de règle.

À noter que la citisine, un autre agoniste partiel des récepteurs $\alpha_4\beta_2$ nicotiques (c'est un alcaloïde du laburnum, *Cytisus laburnum*, et déjà utilisé comme substitut de la cigarette pendant la Seconde Guerre mondiale) est commercialisé en Bulgarie et en Pologne (TABEX®), mais n'est pas commercialisé dans les autres pays européens du fait de ses effets secondaires sévères, notamment dans le domaine neuropsychiatrique.

Source : Ebbert JO, et coll. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015, 313 (7): 687-694. DOI: 10;1001/jama.2015.280.

7. Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'hydroxyzine.

L'ANSM et le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des Médicaments (EMA) ont réévalué le rapport bénéfice – risque des médicaments à base d'hydroxyzine. Ces derniers sont utilisés en France pour leurs propriétés antihistaminiques H₁ et atropiniques dans les manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale, le traitement symptomatique de l'urticaire chez l'adulte et l'enfant et les troubles du sommeil chez l'enfant de plus de trois ans (en seconde intention).

Le risque d'allongement du QT de l'électrocardiogramme signant un trouble de la repolarisation cardiaque et le risque de torsade de pointe était déjà connu avec ces médicaments. Cependant, après l'analyse des résultats de nouvelles études suggérant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT à des doses plus faibles que celles initialement connues, le PRAC a réalisé une réévaluation du rapport bénéfice – risque de l'hydroxyzine.

Après analyse des données disponibles, le PRAC a recommandé les restrictions d'utilisation suivantes :

- contre-indication chez les patients ayant un QT long congénital ou acquis connu et chez les patients à risque d'allongement du QT : pathologie cardiovasculaire, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), antécédents familiaux de mort subite de cause cardiaque, bradycardie et traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptible d'induire des torsades de pointes ;
- le traitement par hydroxyzine doit être réalisé à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible ;
- la dose maximale chez l'adulte doit être diminuée à 100 mg par jour ;
- la dose maximale chez l'enfant doit être de 2 mg/kg/jour jusqu'à 40 kg ;
- non-recommandation d'utilisation chez le sujet âgé du fait en particulier des risques liés aux effets anticholinergiques. Si le traitement est estimé nécessaire, la dose maximale sera de 50 mg par jour ;
- l'hydroxyzine doit être utilisée avec précaution chez les patients également traités par des médicaments pouvant induire une bradycardie ou une hypokaliémie, ainsi que par des médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'alcool déshydrogénase (risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'hydroxyzine).

8. Le fructose, principal moteur du diabète

Paul Benkimoun indique dans *Le Monde* que « les sucres ajoutés aux aliments et boissons, en premier le fructose, font le lit du diabète de type 2 ». Publiée en ligne dans les *Mayo Clinic Proceedings*, une analyse des données existantes effectuée par des chercheurs américains est catégorique.

DiNicolantonio et ses collègues, du Saint Luke's MidAmerica Heart Institute (Kansas City), écrivent ainsi qu'« il existe un énorme corpus de preuves scientifiques, de données d'observation et de résultats d'essais cliniques qui suggèrent que le fructose ajouté – même par rapport à d'autres sucres – est le principal moteur du développement du diabète et de ses conséquences ».

Les auteurs soulignent, en outre, que selon la littérature scientifique, « l'ajout de fructose – que ce soit sous forme de saccharose ou de sirop de maïs à haute teneur en fructose – est associé à une série d'effets biologiques indésirables chez l'homme comme chez l'animal ».

Paul Benkimoun note, de plus, que « ces données pourraient surprendre s'agissant d'un sucre que l'on trouve naturellement dans les fruits, d'où son nom. Mais, le problème vient du fait que dans le sirop de maïs à haute teneur en fructose, ce dernier représente près de 50 % du poids de l'additif sucré, alors qu'il ne constitue que 1 % du poids d'une pêche mûre ».

« Outre cette faible concentration, la consommation d'un fruit ou d'un légume entier apporte également de l'eau, des fibres, des antioxydants, qui sont bénéfiques pour l'organisme », poursuit le journaliste.

Paul Benkimoun relève que les auteurs « précisent qu'aux États-Unis environ 40 % des adultes ont déjà un certain degré d'insulinorésistance et à peu près autant développeront un véritable diabète. En France, 4,6 % de la population serait globalement diabétique de type 2, mais l'Inserm considère que ce pourcentage est « largement sous-estimé », car « 20 % des personnes diabétiques âgées de 18 à 74 ans ne sont pas diagnostiquées ».

« Or, le rôle des sucres que nous ingérons dans des boissons ou des aliments solides, singulièrement celui du fructose, est déterminant dans le développement de ces anomalies. Le fructose stimule des modifications métaboliques qui aiguillent les calories vers le stockage dans les cellules du tissu adipeux abdominal », explique le journaliste.

Paul Benkimoun observe que « ce mécanisme adaptatif avait toute son utilité pour nos lointains ancêtres qui n'avaient pas un accès facile à des aliments nourrissants et n'avaient accès qu'à des quantités limitées de fructose ».

Le journaliste remarque que maintenant que « l'ajout de sucres dans l'alimentation s'est largement répandu, cet avantage s'est transformé en inconvénient, d'autant que les industriels de l'alimentation ont largement eu recours à l'ajout de fructose sous différentes formes ».

Paul Benkimoun note, enfin, que « particulièrement inquiets de la situation dans leur pays, les chercheurs américains affirment » : « Aux niveaux actuels, la consommation de sucre et celle de fructose en particulier [...] alimente une épidémie de plus en plus grave de diabète de type 2 ».

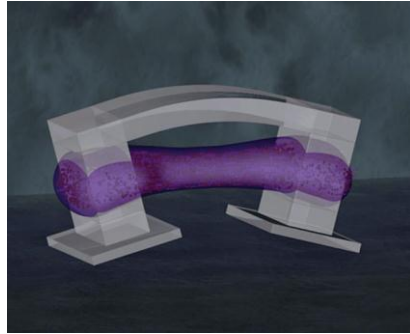
Source : *Le Monde Santé*, en date du 31 janvier 2015.

9. Des robots biologiques pilotés par la contraction de cellules squelettiques

L'équipe du professeur Rashid Bashir (Université de l'Illinois) a développé un microrobot qui se déplace grâce à la contraction de cellules musculaires contrôlées électriquement. En 2012, la même équipe avait fabriqué un type similaire de machine automotrice avec des cardiomyocytes de rat (battements spontanés permanents difficiles à contrôler).

Le biorobot (*bio-bot*) mesure moins d'un centimètre. Il est constitué d'une partie souple (hydrogel) imprimée en 3D par stéréolithographie et de cellules musculaires squelettiques. Sa structure est inspirée de celle de l'architecture os – tendons – muscles, l'hydrogel étant suffisamment souple pour se déformer comme une articulation et suffisamment rigide pour permettre l'arrimage et la tension du muscle. Des myoblastes squelettiques enchâssés dans une matrice extracellulaire de collagène et de fibrine sont différenciés en cellulaires musculaires qui s'auto-assemblent de façon tridimensionnelle et se structurent pour former un myotube contractile entre les piliers du dispositif (un U inversé). Une stimulation électrique de champ permet d'activer à distance les cellules musculaires qui, en se contractant, déforment l'ensemble et provoquent ainsi un déplacement dont la vitesse (jusqu'à 156 µm/s) est fonction de la fréquence de stimulation. Grâce à l'impression 3D, différentes formes peuvent être rapidement testées. Ces travaux représentent une première étape dans le développement et le contrôle de machines biologiques pouvant être stimulées ou programmées pour effectuer des tâches

spécifiques (application en robotique chirurgicale, libération programmée de médicament, reconstruction tissulaire, machine biomimétique...).



Source: Three-dimensionally printed biological machines powered by skeletal muscle, Cvetkovic C *et al.*, *PNAS*, 2014, **11**, 28: 10125-10130.

10. Auranofine, un vieux médicament « revisité »

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la forme de rhumatisme inflammatoire chronique la plus fréquente qui atteint en France, 0,4 à 0,8 % de la population, soit environ 3 à 500 000 personnes.

Comme beaucoup de maladies auto-immunes, c'est une affection multifactorielle relevant de facteurs, endocriniens, environnementaux, et génétiques. Ces derniers ne représentent que 30 % des facteurs favorisant la PR et surtout une association avec les gènes HLA qui sont impliqués dans la présentation antigénique.

L'évolution de la PR est extrêmement variable d'un patient à l'autre avec des formes sévères associant une atteinte viscérale et/ou des destructions articulaires rapides, sources d'un handicap fonctionnel important. À l'opposé, la PR peut être bénigne, avec des lésions radiographiques et des déformations articulaires minimales.

L'auranofine (RIDAURAN[®]) est un composé d'or oral utilisé pour le traitement de la PR. Son utilisation a décliné depuis les années 1980, peut-être en partie à cause des résultats contradictoires de différentes études, mais aussi du fait que l'efficacité n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement. De plus, il n'est actif que chez environ 40 % des patients et possède des effets indésirables sur le rein et le sang. Et puis....

Le TNF- α (*tumornecrosis factor- α*), une cytokine au rôle crucial dans la PR étant une cible adéquate, sont apparus les traitements par les anticorps anti-TNF- α , comme REMICADE[®], HUMIRA[®], COMZIA[®], SIMPONI[®] ou ENBREL[®].

Dans un tout autre domaine, des chercheurs californiens ont identifié² par criblage onze molécules inhibant *in vitro* la croissance d'*Entamoeba histolytica* dont une, l'auranofine, qui exerce une activité amœbicide remarquable, dix fois supérieure à celle du métronidazole, seul traitement actuel, mais non dénué d'effets secondaires par ailleurs. Rappelons que ce protozoaire intestinal est l'agent responsable de la dysenterie amibienne, mais aussi d'abcès amibiens du foie, parfois très sévères. Ce parasite infecte chaque année 50 millions de personnes et induit une mortalité estimée à 70 000 sujets par an, principalement dans les pays tropicaux.

L'efficacité de l'auranofine a enfin été confirmée *in vivo*, dans deux modèles animaux différents. Dans un modèle murin de colite amibienne, l'administration orale d'auranofine pendant une semaine, initiée 24 heures après l'infection, se montre plus efficace qu'un traitement par le métronidazole utilisé à la même dose. L'auranofine pourrait donc représenter une nouvelle classe thérapeutique efficace sur l'amibiase. La mise en place d'essais cliniques chez l'homme pourrait être rapide, facilitée par le fait que l'auranofine est un traitement déjà approuvé pour les sujets atteints de PR.

Sources :

1. Roder C, Thomson MJ. Auranofin: Repurposing an Old Drug for a Golden New Age. *Drugs R D*. 2015 Feb 20.
2. Debnath A, Parsonage D, Andrade RM, He C, Cobo ER, Horata K, *et al*. A high-throughput drug screen for *Entamoebahistololytica* identifies a new lead and target. *Nat Med*. 2012 ; 18(6) : 956-60.

11. Des cellules souches embryonnaires pour le traitement de la DMLA

Les équipes américaines de Steven Schwartz (Los Angeles) et Robert Lanza (Marlborough) ont rapportés les effets à moyens et long termes (médiane : 22 mois) de l'utilisation de cellules souches embryonnaires dans le but de traiter la dégénérescence maculaire (DMLA) liée à l'âge et de la dystrophie maculaire de Stargardt (première cause de cécité chez les jeunes). Dans les deux cas il y a rupture de l'épithélium pigmentaire rétinien qui normalement permet de maintenir correctement agencées les cellules photoréceptrices et de préserver la barrière hémato-rétinienne. Les cellules souches ont été différenciées en épithélium pigmentaire et injectées *in situ* dans l'œil le plus atteint chez 18 patients. Dans 10 cas la vision de l'œil traité a été améliorée, dans 7 cas l'amélioration était faible ou nulle et dans un seul la maladie s'est aggravée. Aucun des yeux controlatéraux (non traités) n'ont montré d'amélioration. Cette étude démontre que cette stratégie thérapeutique est possible car le nombre de cellules injectées est relativement faible (50, 100 ou 150000/œil), limitant ainsi le risque de tératomes lié à l'utilisation de ces cellules. L'étude a été menée avec une immunosuppression orale. Les prochaines étapes sont (1) de mettre en évidence une relation entre le nombre de cellules injectées et l'effet (relation dose-effet) et (2) d'envisager l'utilisation de cellules épithéliales dérivées de cellules souches pluripotentes induites et issues de chaque patient à traiter afin de limiter le risque de rejet.

Source: Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. Schwartz SD *et al*. *Lancet*, 2015, 285.

12. Les radionucléides pour le développement de nouveaux médicaments

Cette revue fait le point sur l'emploi des radionucléides et des molécules radio marquées dans le but de développer de nouveaux médicaments par des explorations *in vitro* ou *in vivo* et donne une vue d'ensemble de l'utilisation de ces radionuclides dans les sciences médicales et pharmaceutiques allant de l'autoradiographie aux radio-immuno-dosages. Les méthodes décrites couvrent l'identification de nouvelles cibles, les études de pharmacocinétique et de métabolisme ainsi que des techniques d'imagerie moléculaire. A ce propos, on peut signaler que l'imagerie moléculaire suscite un intérêt croissant dans le cadre des méthodes de stratification des patients en vue de thérapies personnalisées. La revue présente en particulier le concept nouveau de microdosage (microdosing) basé sur l'administration chez l'homme de doses infra thérapeutiques de nouveaux candidats médicaments pour obtenir des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques avant les phases I et II, ce qui a donné à ces essais le nom de « phase zéro ». Deux techniques analytiques ultrasensibles sont impliquées dans cette procédure : d'une part la tomographie par émission de positons (TEP) et d'autre part la spectrométrie de masse d'accélérateur (AMS). La première méthode requiert des molécules marquées par des isotopes à vie très brèves comme le ¹¹C ou le ¹⁸F, l'autre méthode utilise des isotopes à vie longue comme le ¹⁴C. Selon l'EMA, une microdose est définie comme inférieure au 1/100ème de la dose calculée correspondant à un effet pharmacologique de la substance. Il a été démontré sur de nombreux exemples l'intérêt de cette approche qui malgré son coût dû à l'utilisation d'infrastructures lourdes permet de gagner du temps lors du développement de nouveaux candidats médicaments.

La revue fait également le point sur les approches innovantes de radiothérapie comme endoradiothérapie avec des médicaments de bas poids moléculaires ou sur la radio immunothérapie utilisant des immunoglobulines radio marquées.

Source: Uhkl P, Fricker G, Harberkorn U, Mier W. Radionuclides in drug development. *Drug discovery today*. 2015, 20/2, 198-208.

13. La « skunk », une espèce de cannabis fortement dosée en THC, triple le risque de psychose.

La « skunk » est une variété de marijuana très dosée en THC (Δ^9 -tétrahydrocannabinol), le principe actif du cannabis. Selon une étude anglaise publiée récemment dans la revue *Lancet Psychiatry* et menée conjointement par l'institut de psychiatrie du King's Collège et la fondation de recherche *Maudsley Charity*, il ressort que chez 410 consommateurs réguliers de Skunk (de 18 à 65 ans), il y aurait triplement des risques d'épisodes psychotiques sévères par rapport à des patients témoins (370) non consommateurs. Il a en effet été observé une très étroite corrélation entre l'apparition de manifestations psychotiques inaugurales (hallucinations visuelles, voix, délires, comportements erratiques, paranoïaques ou violents) nécessitant une hospitalisation et la consommation régulière de cette variété de cannabis. Globalement, ces consommateurs ont 3 fois plus de risques de développer un tel épisode psychotique que des non-consommateurs (*odds ratio* 2,92, 95 % ; IC = [1,52 – 3,45], $p = 0,001$), et ce rapport passe à 5,4 si la consommation est quotidienne. À l'inverse, les consommateurs de résine de haschich, ou d'autres espèces moins fortement dosées en marijuana, semblent à l'abri de ces risques, puisqu'aucun cas n'a été rapporté parmi eux. Ces observations sont d'autant plus importantes à prendre en considération que d'autres variétés de cannabis très fortement dosées en THC, comme la « Spice », sont aujourd'hui disponibles, notamment dans les communautés du sud de Londres.

Source: www.thelancet.com/psychiatry Published online February 18, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00117-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00117-5)

Biotechs dans le domaine de la santé

PHARNEXT

Pharnext SAS annonce (janvier 2015) la publication dans *Nature's Scientific Reports* de résultats précliniques pour un de ses pléomédicaments majeurs, PTX-864 dans la maladie d'Alzheimer. Ces données apportent une validation supplémentaire de son approche de recherche et développement, la pléothérapie (une approche basée sur la pharmacologie des réseaux), permettant le développement de combinaisons synergiques de médicaments déjà utilisés dans d'autres maladies.

La publication « *Combining two purposed drugs as a promising approach for Alzheimer's disease therapy* » de Ilya Chumakov *et coll.*, rapporte des données obtenues dans deux modèles murins différents montrant que PTX-864, une combinaison de baclofène et d'acamprosate, a un effet synergique sur la normalisation de marqueurs de la maladie induite chez l'animal associée à une amélioration significative des déficits cognitifs à court et long termes, la reconnaissance de nouveaux objets, la mémoire d'apprentissage et visuospatiale et la protection des neurones contre le stress oxydant et la mort cellulaire.

De concert, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) viennent de lui accorder le statut de médicament orphelin, pour son produit phare, le PXT-3003, dédié à la maladie de Charcot – Marie – Tooth (type 1A). À ce jour, il n'existe aucun médicament pour cette maladie génétique neuromusculaire rare, qui touche une personne sur environ 5 000 en Europe et aux États unis, provoquant une atrophie progressive des extrémités des membres

Source : http://www.lesechos.fr/30/06/2014/LesEchos/21718-116-ECH_ipsen-confirme-son-soutien-a-pharnext--qui-valide-la-pleotherapie.htm#ATBFQgCDs4clYk6G.99

NOVASEP sélectionné pour la bioproduction commerciale du principe actif de MYDICAR® de Celladon

Novasep, fournisseur leader de services et technologies pour l'industrie des sciences de la vie, annonce avoir conclu un accord avec Celladon, une entreprise de biotechnologie active dans le développement clinique de produits de thérapie génique. Le contrat couvrira la montée en échelle et les études de pré-validation du principe actif de MYDICAR®, la Serca 2a, une enzyme du réticulum sarcoplasmique de la cellule cardiaque servant à la recapture du calcium pour le traitement par thérapie génique (associé à un adénovirus comme vecteur) de

l'insuffisance cardiaque (un essai de phase IIb est en cours aux États-Unis), ainsi que l'adaptation des installations de production que Novasep entreprendra sur son site de bioproduction de Seneffe (Belgique).

Novasep et Celladon ont également négocié un contrat de production commerciale pour les années à venir.

Source : <http://www.novasep.com>

FAB'ENTECH

Créée il y a cinq ans, pour traiter les maladies infectieuses émergentes à partir d'une technologie développée par Sanofi Pasteur, Fab'entech, une start-up lyonnaise, a mis au point des anticorps polyclonaux hautement purifiés, dont elle vient de lancer la production pour les mettre à disposition cet été. Administrés au malade, ils doivent neutraliser spécifiquement et immédiatement le virus Ebola et freiner le développement de l'infection.

Fondée en 2009 à Lyon et membre du pôle Lyon Biopole, Fab'entech a annoncé, en juin 2014, avoir bouclé une levée de fonds de 5 millions d'euros auprès d'AurigaPartners, R2V, Rhône-Alpes Création, Sigma Gestion et de plusieurs entrepreneurs qui investissent à titre personnel. Après cette levée de fonds, la société lyonnaise ambitionne de devenir la référence mondiale de l'immunothérapie passive anti-infectieuse.

La société développe ainsi des solutions thérapeutiques contre des maladies, telles que les gripes aviaries H5N1 et H7N9, les fièvres hémorragiques de Crimée – Congo (CCHF), les virus Ebola ou de Lassa, les encéphalites et pneumonies liées aux virus Nipah et Hendra, les maladies respiratoires induites par les Coronavirus (MERS-Cov et SRAS), ou encore des menaces bioterroristes.

Sources : <http://www.maddyness.com/finance/levee-de-fonds/2014/06/27/fabentech/>

<http://www.usinenouvelle.com/article/fab-entech-leve-cinq-millions-d-euros-pour-combattre-les-pandemies-mondiales.N270833>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 27 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Michel Guillon, Jean-Marc Grognet, Yves Juillet.