



# 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° 30

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 jeunes pousses « start-up » ou les sociétés de biotechnologies (« 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. **L'emploi scientifique en France (3<sup>e</sup> partie) : la place de la France dans l'environnement international.**

#### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Cannabinoïdes et mouvements anormaux (P)**
3. **L'englérine A, un nouveau composé cytotoxique (F)**
4. **Un vêtement connecté pour mesurer l'épilepsie (C)**
5. **Traiter l'asthme en bloquant les récepteurs de détection de calcium (F)**
6. **VIAGRA® : une nouvelle piste contre la transmission du parasite du paludisme ? (F)**
7. **Un oligonucléotide antisens actif par voie orale dans la maladie de Crohn (C)**
8. **Comment une tumeur solide transforme mécaniquement ses voisines saines en cellules tumorales et amplifie son propre développement (F)**
9. **Vers une meilleure compréhension de la maladie de Parkinson (F)**

#### Santé & Environnement

10. **Cirrhoses : les sodas sont un danger pour le foie**
11. **Un cas de rage détecté chez une chauve-souris dans l'Oise**

#### « Biotechs »

STRATOZ

### 1. L'emploi scientifique en France (3<sup>e</sup> partie) : la place de la France dans l'environnement international.

Le troisième et dernier volet du rapport des services du ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MENESR) est consacré à la place des chercheurs français dans l'environnement international.

Avec 249 000 chercheurs (en équivalents temps plein) la France se place, en 2011, au 8<sup>e</sup> rang mondial, loin derrière les États-Unis et le Japon (plus d'un million de chercheurs). En 2000, la France était encore à la 6<sup>e</sup> place de ce classement, mais elle a été dépassée par le Royaume-Uni (2001) et la Corée du Sud (2007). Au sein de l'Union européenne (UE), la France occupe la 3<sup>e</sup> position, derrière l'Allemagne (328 000) et le Royaume-Uni ; suivent l'Espagne et l'Italie. Malgré ce constat un peu pessimiste sur notre potentiel de recherche, il faut remarquer que les effectifs de chercheurs progressent régulièrement depuis 2000 (en moyenne de 3,4 % par an), comparable à celui de la moyenne des pays de l'UE (3,6 % par an), mais nettement supérieur à celui des États-Unis (1,3 % par an), du Japon (0,1 % par an), et surtout celui de la Russie qui régresse (-1,1 % par an). En revanche, l'Allemagne, mais aussi le Portugal, l'Espagne, l'Italie et le Royaume-Uni ont des taux de croissance annuels – en « effectifs-chercheurs » – supérieurs à celui de la France pendant la même période.

Si l'on rapporte le nombre de chercheurs à la population active, la France avec 8,8 chercheurs pour 1000 actifs en 2011, se place derrière le Japon (10 ‰) et les États-Unis (9,1 ‰), mais devant le Portugal (8,5 ‰), le Royaume-Uni (8,3 ‰) et l'Allemagne (7,9 ‰). Selon cet indicateur, des pays moins peuplés comme la Finlande ou la Suède sont dans le peloton de tête avec respectivement 14,8 et 9,8 ‰.

La répartition des chercheurs entre secteurs privé et public varie assez fortement selon les pays. En 2011, la part des chercheurs en entreprise s'élève à 60 % en France, un taux comparable à celui de la Finlande ou de l'Allemagne, mais inférieur à celui des États-Unis (80 %), de la Corée du Sud (77 %) et du Japon (75 %). En comparaison, ce taux n'est que de 33 % au Royaume-Uni. À noter que la part des chercheurs en entreprises progresse régulièrement depuis 2000, en France, alors qu'elle a tendance à diminuer pour l'ensemble de l'UE (-1,9 %).

Pour le développement de la recherche dans le secteur privé, grâce au Crédit d'impôt Recherche (CIR), la France reste bien placée à l'échelle mondiale et attractive pour les entreprises ; ceci à l'heure où, dans un contexte de globalisation et d'innovation ouverte, la concurrence internationale entre pays pour l'implantation d'unités de recherche est vive.

Au regard du coût du chercheur (et grâce encore au CIR), la France se compare favorablement à l'Allemagne, le Royaume-Uni et la Suède. En revanche, la recherche reste chère en Amérique du Nord, notamment du fait de centres d'expertises très spécialisés comprenant des chercheurs très expérimentés. Comme on pouvait s'y attendre, c'est l'Asie, excepté le Japon, qui offre des conditions plus favorables que l'Europe aux chercheurs... Sans le CIR, la France serait au niveau de la Suède et, à l'échelle internationale, quasiment aussi chère que le Japon.

Source : L'état de l'emploi scientifique en France. MENESR et Département des stratégies de ressources humaines, de la parité et lutte contre les discriminations. <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr>

### 2. Cannabinoïdes et mouvements anormaux.

Une implication des cannabinoïdes, dans les activités motrices et les processus de décision, est certaine en raison de l'importance de la densité de ces récepteurs dans les ganglions de la base et le cortex cérébral. Il est bien établi que le système des endocannabinoïdes et les produits présents dans *Cannabis sativa* et *Cannabis indica*, jouent un rôle dans la maturation du système nerveux, y compris dans les dernières étapes: ils agissent au niveau synaptique en renforçant les inhibitions gabaérgiques, en diminuant l'efficacité des transmissions glutamatergiques, et en tendant à réduire celle des voies dopaminergiques. La difficulté majeure pour réaliser des études précliniques et cliniques produisant des résultats sans équivoques, réside dans le caractère très indirect des contrôles exercés par les systèmes endocannabinoïdes et la multiplicité de leurs cibles d'action pharmacologiques.

L'un des intérêts de la revue de Kubler *et coll.* est de comporter plusieurs tables détaillées, nourries de données issues de 142 références. De plus, elle présente l'intérêt de confronter données précliniques, allégations résultant d'observations de cas plus ou moins dépareillés et essais cliniques contrôlés. Une première partie rend compte de résultats précliniques en faveur d'un certain effet neuroprotecteur et de la capacité à réduire les troubles du mouvement dans des modèles de maladies de Parkinson et de Huntington. Les données cliniques issues d'essais bien contrôlés n'apportent pas d'arguments significatifs en faveur d'une amélioration, ni des troubles moteurs du Parkinson ni des dyskinésies induites par le traitement. Pour la chorée de Huntington, des résultats encourageants incitent à poursuivre les essais cliniques. Il en est de même pour le traitement des tics exprimés dans des syndromes sévères de Gilles de la Tourette. Par contre, rien de significatif n'apparaît pour les tremblements de diverses origines.

En conclusion, les auteurs relèvent le déficit de connaissances fondamentales aussi bien dans la pharmacologie des cannabinoïdes qu'en ce qui concerne les capacités de neuroprotection, ou encore leurs implications dans les processus moteurs au sens large et ils plaident pour des essais cliniques mieux ciblés.

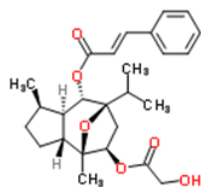
Source :Kluger B, Triolo P, Jones W, Jankovic J. The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders, *Movement disorders*, 2015; 30 : 313-327.

### 3. L'englérine A, un nouveau composé cytotoxique.

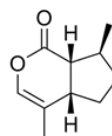
Depuis l'extraction de l'englérine A<sup>1</sup>, en 2009, à partir du tronc de *Phyllanthus engleri* (arbuste d'Afrique du Sud), par John Butler (National Cancer Institute, Frederick, Maryland), la détermination de sa structure chimique, un sesquiterpène, et sa synthèse totale, il vient d'être montré que la (-)-englérine A<sup>2</sup> possède des propriétés cytotoxiques remarquables contre des cellules de cancers du rein<sup>3</sup>. De plus, son mécanisme d'action vient d'être élucidé.

La synthèse totale est basée sur l'utilisation du composant primaire de l'huile de cataire ou herbe à chats (*Nepeta cataria*), la (+)-népétalactone, une substance qui rend la plupart des chats euphoriques !

La coopération entre plusieurs groupes de recherche (ceux de M. Christmann de l'Université libre de Berlin, de D. J. Beech de l'université de Leeds, et de H. Waldmann de l'Institut Max Planck de Dortmund) a permis de déchiffrer le mécanisme d'action de la (-)-englérine A. Deux cibles ont été identifiées : les canaux ioniques TRPC4 et TRPC5 (TRPC pour *transient receptor potential canonical*). La molécule favorise une entrée massive d'ions Ca<sup>2+</sup>, létale pour les cellules cancéreuses. Cependant, il n'est pas précisé pourquoi les canaux calciques des cellules cancéreuses sont suractivés de façon sélective, et ce, d'autant plus que des cellules saines sont également porteuses de protéines TCRP. Peut-être bientôt un candidat-médicament ?



(-)-Englérine A



(+)-Népétalactone

Sources :

1. Nature's pharmacy – plant-based active substance kills renal cancer cells (March 17, 2015). <http://www.mpg.de/9039542/renal-cancer-englerin-a>
2. L. Radtke, M. Willot, H. Sun, S. Ziegler, S. Sauerland, C. Strhmann, R. Fröhlich, P. Habenberger, H. Waldmann, M. Christmann. Total synthesis and biological evaluation of (-)-englerin A and B: synthesis of analogues with improved activity profile. *AngewChemInt Ed* 2011, 50(17), 3998-4002.
3. F. J. Sulzmaier, Z. Li, M. L. Nakashige, D. M. Fash, W. J. Chain, J. W. Ramos. Englerin A selectively induces necrosis in human renal cancer cells. *PLoS ONE* 2012, 7(10) : e48032. doi:10.1371/journal.pone.0048032

#### 4. Un vêtement connecté pour mesurer l'épilepsie

Le « Neuronaute », un vêtement connecté mis au point par BioSerenity, va permettre d'augmenter les chances d'enregistrer les crises d'épilepsie, pour mieux les traiter ensuite. Cette maladie touche 50 millions de personnes dans le monde mais son diagnostic reste jusqu'à présent difficile dans nombre de cas.

Un prototype a été mis au point par cette société, fondée en 2013, et installée à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). Il comprend un maillot synthétique bardé de capteurs qui mesurent le rythme cardiaque, la fréquence respiratoire, le taux d'oxygène dans le sang. Y sont également intégrés des capteurs de mouvements tridimensionnels rendant compte de la position du patient. Un bonnet truffé d'électrodes complète le dispositif afin d'enregistrer l'activité cérébrale. Autant d'indications qui permettront de déceler une chute ou une crise convulsive et de déclencher une alarme aux premiers signes.

L'ensemble de ces paramètres physiologiques est transmis en temps réel à une application pour terminal de poche (« *smartphone* ») qui se charge de traiter les données. Partagées dans le nuage (« *cloud* »), elles peuvent alors être consultées à tout moment par le médecin en charge du patient. En outre, les données recueillies à travers les capteurs sont stockées et peuvent être consultées pour analyser l'évolution de la maladie chez le patient.



Victorieuse du concours Innovact Award 2014 à Reims (Catégorie « Start-up » : Pierre FROUIN, de Paris (emploi des nouvelles technologies en milieu hospitalier, et proposition d'un système mobile de monitoring de l'épilepsie), l'entreprise qui le développe, BioSerenity, en a tiré une visibilité notoire. Encore en phase de prototype, cette première gamme devrait être commercialisée en 2015.

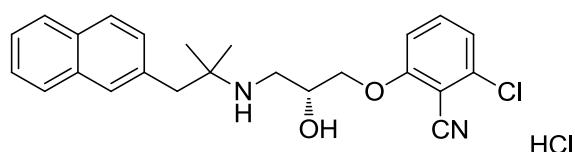
Cette jeune pousse (« *start-up* ») figure également au palmarès des huit jeunes pousses récompensées par le Sénat et l'ESSEC aux « Tremplins entreprise » 2015.

Source : [www.bioserenity.com](http://www.bioserenity.com)

#### 5. Traiter l'asthme en bloquant les récepteurs de détection de calcium.

Une équipe de l'université de Cardiff, en collaboration avec des scientifiques du King's College de Londres et de la Mayo Clinic (États-Unis), vient d'identifier une cause fondamentale de l'asthme. Une découverte qui fait l'objet d'une publication dans la revue *Science Translational Medicine*. « Pour la première fois, nous avons découvert un lien entre l'inflammation des voies respiratoires, qui peut être causée par des éléments environnementaux—tels que les allergènes, la fumée de cigarette et les émissions des voitures—et les voies respiratoires dans l'asthme allergique », a déclaré dans un communiqué la professeure Daniela Riccardi, coauteure de l'étude.

Selon le Pr Antoine Magnan, répondant au magazine « Science et Avenir », en étudiant des souris et des tissus humains de personnes asthmatiques et en bonne santé, les chercheurs ont découvert que l'inflammation des bronches, l'irritation des muqueuses et le rétrécissement du tissu des voies aériennes, lors d'une crise d'asthme, étaient liés à des récepteurs sensibles au calcium (CaSR) situés à la surface des cellules musculaires des bronches. Les chercheurs ne connaissent pas encore en détail le mécanisme qui unit ces récepteurs, qui régulent la concentration du calcium dans l'organisme, et les symptômes de l'asthme ; mais, ils ont constaté que ces récepteurs sont surexprimés chez les asthmatiques.



Ces mêmes chercheurs ont constaté que l'inhibition des récepteurs CaSR annulait tous les symptômes de l'asthme ! Cette inhibition est possible grâce à une classe de médicaments déjà existants, appelés « calcilytiques » (substances destinées à stimuler la parathormone pour le traitement de l'ostéoporose, par exemple le NPS 2143) administrés directement dans les poumons par nébulisation, une technique qui consiste à diffuser de fines particules d'une solution à l'aide d'un gaz.

Un tel traitement devra être pris régulièrement chez les malades.

Source : Yarova PL, Stewart AL, Sathish V, Britt RD Jr, Thompson MA, P Lowe AP *et al.* Calcium-sensing receptor antagonists abrogate airway hyperresponsiveness and inflammation in allergic asthma. *SciTransl Med* 2015;7(284):284ra60. doi:10.1126.

## 6. VIAGRA® : une nouvelle piste contre la transmission du parasite du paludisme ?

En augmentant la rigidité des globules rouges infectés par l'agent du paludisme, le VIAGRA® (sildénafil) favorise leur élimination de la circulation sanguine et pourrait donc réduire la transmission du parasite de l'homme au moustique. Cette étonnante découverte, réalisée par des chercheurs du CNRS, de l'Inserm et de l'Université Paris-Descartes – à l'Institut Cochin – et de l'Institut Pasteur, en collaboration avec une équipe de la London School of Tropical Medicine and Hygiene, pourrait être à l'origine d'un traitement réduisant la propagation du paludisme dans la population. Leurs travaux sont publiés dans la revue *PLOS Pathogens*, le 7 mai 2015.

Les formes sexuées du parasite se développent chez l'homme dans des globules rouges séquestrés dans la moelle osseuse avant d'être libérés dans le sang. Ils sont alors accessibles aux moustiques qui peuvent les absorber lors d'une piqûre (voir le haut du schéma). Or, les globules rouges circulants, parasités ou non, sont déformables, ce qui évite leur élimination par la rate : cet organe, qui filtre le sang en permanence, ne retient en effet que les globules rouges rigides, vieux ou anormaux. Mais les globules rouges parasités, déformables, traversent aisément la rate et persistent plusieurs jours dans la circulation sanguine.

Dans une nouvelle étude, des scientifiques ont donc cherché à rendre plus rigides les globules rouges infectés. Ils ont montré que la déformabilité du globule rouge parasité est régulée par une voie de signalisation impliquant l'AMP cyclique. Quand les molécules d'AMP cyclique s'accumulent, le globule rouge devient plus rigide. Or, l'AMP cyclique est dégradé par des phosphodiésterases, enzymes qui favorisent donc par leur action la déformabilité des globules rouges.

À l'aide d'un modèle *in vitro* reproduisant la filtration de la rate, les chercheurs ont identifié plusieurs molécules qui inhibent les phosphodiésterases et peuvent donc augmenter la rigidité des globules rouges infectés. Un de ces

inhibiteurs est le sildénafil (citrates). Les auteurs ont montré que cette molécule, à la dose habituellement administrée, a le potentiel d'augmenter la rigidité des formes sexuées du parasite et ainsi de favoriser l'élimination des globules rouges parasités par la rate.

Cette découverte ouvre la voie à une nouvelle approche pour bloquer la propagation du paludisme à travers la population. Modifier le principe actif du sildénafil pour éviter son effet érectile, ou tester des molécules similaires dépourvues de cet effet secondaire pourrait en effet déboucher sur un nouveau traitement contre la transmission du parasite de l'homme au moustique.

Source : G Ramdani, B Naissant, El Thompson, et al. cAMP-signalling regulates gametocyte-infected erythrocyte deformability required for malaria parasite transmission, *PLoS Pathogens*, 7 mai 2015.

## **7. Un oligonucléotide antisens actif par voie orale dans la maladie de Crohn.**

L'inflammation liée à la maladie de Crohn est caractérisée par une activité réduite de la cytokine immunosuppressive TGF- $\beta$ 1 en raison de taux élevés de SMAD7, un inhibiteur de signalisation de TGF- $\beta$ 1. Des études précliniques et une phase I ont montré qu'un oligonucléotide antisens de 21-mères, modifié chimiquement pour gagner en stabilité, était capable – par voie orale – de cibler le SMAD7, iliaque et colique.

Dans le *New England Journal of Medicine*, Monteleone *et coll.*, publient les résultats d'un essai de phase II, mené en double aveugle, contrôlé par placebo, effectué chez des patients présentant une maladie de Crohn active. Les patients ont été aléatoirement assignés dans les différents bras de l'étude : doses journalières de 10, 40, ou 160 mg du principe actif ou le placebo pendant 2 semaines. Les critères principaux étaient la rémission clinique au jour 15, définis par l'indice d'Activité de Maladie de Crohn (CAI) avec un score de moins de 150, avec maintien de la rémission pendant au moins 2 semaines. Un critère secondaire était la réponse clinique (défini comme une réduction de 100 points ou plus dans le score CAI) au jour 28.

La proportion de patients qui ont atteint le critère principal était respectivement de 55 % et 65 % pour les doses de 40 mg et 160 mg, en comparaison de 10 % pour le groupe de placebo ( $p < 0,001$ ). Il n'y avait aucune différence significative dans le pourcentage de participants atteignant la rémission clinique entre le groupe de 10 mg (12 %) et le groupe de placebo. Le taux de réponse clinique était significativement plus grand parmi des patients recevant 10 mg (37 %), 40 mg (58 %), ou 160 mg (72 %) de principe actif que parmi ceux recevant le placebo (17 %) ( $p = 0,04$ ,  $p = 0,001$  et  $p = 0,001$ , respectivement). La plupart des événements défavorables ont été liés aux complications et les symptômes de la maladie de Crohn.

Cet essai démontre, pour la première fois, la faisabilité d'obtenir des réponses cliniques significatives avec un oligonucléotide antisens administré par voie orale.

Source : Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, et al. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *New Engl J Med* 2015; 372:1104-13. DOI:10.1056/NEJMoa1407250

## **8. Comment une tumeur solide transforme mécaniquement ses voisines saines en cellules tumorales et amplifie son propre développement**

Le développement d'une tumeur solide s'accompagne d'une pression permanente anormale non négligeable sur les cellules saines avoisinantes. L'équipe CNRS – Université Pierre et Marie Curie (UPMC) – Institut Curie, dirigée par Emmanuel Farge, vient de découvrir et publier dans la revue *Nature* que cette force pouvait y induire l'expression de gènes tumoraux. La contrainte physique provoquée par la croissance tumorale provoquerait même les premières phases d'une transformation tumorale des tissus avoisinants.

Dans un premier temps, les chercheurs ont évalué à l'aide de modèles expérimentaux, la pression exercée par la croissance d'une tumeur du côlon sur les tissus voisins. Ils démontrent que cette contrainte mécanique active la voie de signalisation  $\beta$ -caténine dans les tissus sains voisins de la tumeur, et entraîne l'activation de gènes tumoraux. « La  $\beta$ -caténine est bien connue pour activer le processus tumoral dans de nombreux cancers », note Emmanuel Farge.

Grâce à des aimants, l'équipe a ensuite mimé, dans des tissus sains chargés de vésicules magnétiques, les forces mécaniques induites par une tumeur sur les tissus alentour et en a observé les conséquences. « *Après deux semaines d'une telle contrainte mécanique, on observe une augmentation de la phosphorylation (c.-à-d. l'activation) de la  $\beta$ -caténine ainsi que sa relocalisation dans le noyau des cellules* », observent les scientifiques. Sous l'effet de la pression, la protéine  $\beta$ -caténine se détache de la membrane cellulaire pour aller dans le noyau où elle active alors des oncogènes qui favorisent la croissance tumorale.

Au bout d'un mois, une surexpression du gène tumoral c-Myc, cible de la  $\beta$ -caténine, est alors détectée, provoquant la division anarchique des cellules saines, mais aussi celle du gène cible Zeb-1, responsable de la perte d'adhésion cellulaire à l'origine de l'invasivité et de la métastase.

Après 2 à 3 mois, il se forme des foyers d'anomalies au niveau des cryptes du côlon, qui correspondent aux premières étapes de la transformation tumorale. « *L'activation par une contrainte mécanique de la voie de signalisation de la  $\beta$ -caténine dans les tissus sains entourant la tumeur présage d'un nouveau mode de propagation tumorale*, indique Emmanuel Farge. *Elle crée une boucle d'autorégulation amplificatrice, une réaction en chaîne, un véritable "effet domino" : les modifications tumorales mécaniquement induites par la tumeur sur les cellules génétiquement saines voisines vont provoquer une croissance anormale de ces cellules, qui elle-même va appliquer des contraintes anormales sur ses cellules non encore tumorales avoisinantes, et ainsi de suite, selon un processus susceptible d'amplifier considérablement la croissance et la propagation tumorale.* »

En outre, elle pourrait contribuer à l'hétérogénéité tumorale : les processus tumoraux enclenchés dans les cellules avoisinantes pourraient engendrer des cellules tumorales aux caractéristiques distinctes de celles du cœur de la tumeur et ne répondant pas de la même manière au traitement. Ce mode de prolifération constituerait alors un facteur de résistance aux traitements thérapeutiques.

Tout n'est donc pas purement biochimique dans le développement du cancer du côlon. Les contraintes mécaniques anormales, activatrices de biomolécules tumorales, apparaissent comme un nouveau rouage possible de la progression et de l'invasion tumorale.

Cette découverte révèle que les compressions mécaniques provoquées par la croissance de la tumeur sont susceptibles de modifier ses cellules saines avoisinantes y activant les transformations tumorales amplifiant son développement. Ces données devraient être intégrées dans les approches thérapeutiques, car l'élimination complète des tumeurs devra passer par une action sur l'ensemble des mécanismes mis en œuvre par la tumeur pour croître.

Source : Fernández-Sánchez ME, Barbier S, Whitehead J, *et al.* Mechanical induction of the tumorigenic  $\beta$ -catenin pathway by tumour growth pressure. *Nature* 2015 May 11. doi:10.1038/nature14329.

## 9. Vers une meilleure compréhension de la maladie de Parkinson

Une équipe franco-belge vient de publier, dans la revue *Nature*, un travail important identifiant avec certitude l'agent responsable de cette grave maladie qui touche 6,5 millions de personnes, dans le monde, et 150 000, en France. Tout repose sur une protéine, l' $\alpha$ -synucléine, une suspecte sur laquelle pesait déjà de nombreux soupçons. Cette protéine, un assemblage de 140 acides aminés, est le constituant majeur des corps de Lewy, ces agrégats anormaux cérébraux qui « signent » la maladie de Parkinson.

En association avec une équipe de Louvain (Belgique), l'équipe de Ronald Melki, directeur de recherche à l'Institut des neurosciences Paris-Saclay<sup>1</sup> a injecté dans le cerveau de rats les deux formes distinctes. Un geste qui a alors induit le développement de deux maladies neurodégénératives différentes : une maladie de Parkinson dans le groupe « spaghetti » et une autre affection – dite atrophie multisystématisée (AMS) – survenant dans le groupe « linguine ». Ce travail confirme la très grande hétérogénéité de cette maladie, les troubles étant souvent très différents d'un patient à l'autre.

Il ouvrirait ainsi la voie à la mise au point de tests diagnostiques simples mettant en évidence précocement cette fameuse protéine. Car, aujourd'hui, comme dans la maladie d'Alzheimer, le diagnostic de certitude ne peut être porté que *post mortem*, lors de l'autopsie cérébrale.

Déjà, en 2013, ces mêmes chercheurs, menés par une équipe du Laboratoire CNRS d'enzymologie et de biochimie structurales<sup>2</sup> affirmait tenir une piste solide en démontrant que la maladie de Parkinson est causée par une protéine nommée  $\alpha$ -synucléine dont les agrégats formés à l'intérieur des neurones finissent par tuer ces neurones. Les chercheurs étaient parvenus à caractériser et produire deux types d'agrégats d' $\alpha$ -synucléine différents entre eux. Mieux, ils avaient montré que l'une de ces deux formes est beaucoup plus toxique et a une plus grande capacité à envahir les neurones. Cette découverte rendait compte, à l'échelle moléculaire, de l'existence de profils



d'accumulation d' $\alpha$ -synucléine différents d'un patient à l'autre. Publiés le 10 octobre dans *Nature Communications*, ces résultats sont une avancée notable dans la compréhension de la maladie de Parkinson. Ils permettent d'envisager de développer des thérapies adaptées pour chaque forme de cette maladie

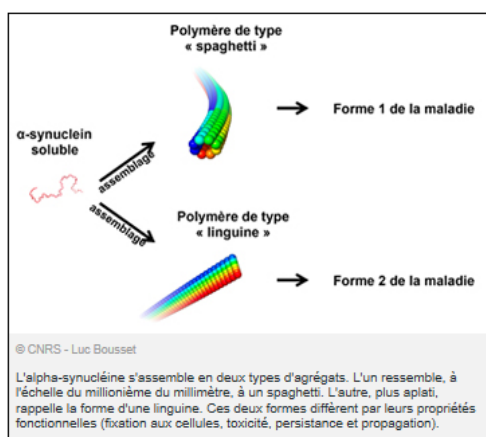


Figure extraite du communiqué de presse du CNRS accessible sur <http://www2.cnrs.fr/presse/communique/3275.htm>

Sources :

1. Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A, Moskalyuk A, Pulizzi R, Giugliano M, Van den Haute C, Melki R, Baekelandt V.  $\alpha$ -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature*.2015. doi:10.1038/nature14547.
2. Bousset L, Pieri L, Ruiz-Arlandis G, Gath J, Henning Jensen P, Habenstein B, *et al.* Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains *Nature Communications*. 2013;4:2575. DOI:10.1038/ncomms3575

## Santé et Environnement

### 10. Cirrhoses : les sodas sont un danger pour le foie

On s'en doutait déjà un peu, mais la consommation quotidienne de boissons sucrées n'est pas bonne du tout pour la santé... et pas seulement pour une prise de poids rapide. Cette fois-ci, c'est une étude réalisée par des chercheurs de la Tufts University (États-Unis), dont les conclusions seront publiées dans un prochain numéro du *Journal of Hepatology*, qui met en avant les risques de stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) chez les consommateurs réguliers de sodas. Cette lésion du foie, consécutive à une accumulation de graisses dans les hépatocytes, peut évoluer en cirrhose qui, elle, a des conséquences bien plus importantes.

Les chercheurs se sont intéressés aux cas de 2 634 hommes et femmes, en majorité de type caucasien, et à leurs habitudes alimentaires. Il leur a été demandé de reporter leur consommation quotidienne de boissons sucrées et de colas (avec ou sans caféine), mais également leur usage de tabac et d'alcool.

En examinant la quantité de gras présente dans le foie des participants à l'aide de la scanographie, les auteurs de l'étude se sont aperçus que les plus gros consommateurs étaient bien plus touchés que les autres par les SHNA (environ 55 % de risques supplémentaires). Les chiffres sont les mêmes lorsque sont pris en compte le sexe, l'âge, l'index de masse corporelle (IMC) et le mode de vie des participants. En revanche, rien ne permet de relier ces risques de SHNA avec la consommation fréquente de sodas allégés en sucres (« light »).

Aux États-Unis, près de 30 % de la population serait touchée par ce syndrome du « foie gras » qui, s'il se transforme en cirrhose, peut par la suite évoluer en cancer hépatique. En projetant ces résultats sur les années à venir, les scientifiques affirment que près de 50 % de la population mondiale pourrait souffrir de SHNA d'ici 2030. Le nombre de cas aurait même doublé entre 1988 et 2013.

Selon une étude de 2014, les SHNA restent les maladies du foie les plus répandues dans les pays développés. En observant les courbes d'évolution, on peut souligner que l'indicateur des lésions hépatiques liées à ces pathologies



suit de très près celui de l'explosion de l'obésité au sein des pays favorisés. « *Si l'épidémie d'obésité est un indicateur, l'effet SHNA observé aux États-Unis pourrait avoir un écho dans le monde entier* », explique Jiantao Ma, l'un des principaux instigateurs de ces travaux. Les chiffres ne sont pas optimistes, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait récemment lancé une alerte sur une très probable épidémie d'obésité dans les années à venir.

Les chercheurs prévoient de prolonger leurs travaux afin de comprendre de quelle manière le sucre (et notamment le fructose) contenu dans certaines boissons peut provoquer de tels dommages sur le foie des consommateurs. En attendant, et avec tout le bon sens du monde, l'étude conseille aux parents de réserver ces boissons pour des occasions très spéciales, afin de ne pas habituer les plus jeunes à leur consommation régulière.

Source : Ma J, Fox CS, Jacques PF et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol* (2015, sous presse), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.032>

## 11. Un cas de rage détecté sur une chauve-souris dans l'Oise.

Un cas de rage, confirmé par l'Institut Pasteur, a été détecté dans l'Oise chez une chauve-souris retrouvée malade à Gouvieux. Les deux personnes qui ont été en contact avec l'animal ont été orientées vers le centre antirabique de l'hôpital de Compiègne pour recevoir un traitement préventif. « Leur état n'inspire pas d'inquiétude », a tenu à rassurer la préfecture dans un communiqué.

La préfecture de l'Oise a rappelé que « les chauves-souris sont des animaux sauvages et protégés. Il est donc important de ne pas les toucher, ni de les manipuler, ni de chercher à les attraper ». Elle appelle les habitants qui découvrent un spécimen, blessé ou mort, de contacter la direction départementale de la protection des populations. En cas de contact et surtout de griffure ou de morsure par l'animal, il convient de nettoyer immédiatement la plaie avec du savon et de rincer abondamment avant d'appliquer un désinfectant. « Un avis doit alors être pris rapidement auprès d'un médecin ou directement auprès d'un centre antirabique, qui estimera l'opportunité d'une prise en charge médicale préventive », a souligné la préfecture.

La rage des chiroptères est due à un virus de la même famille, mais diffère de celui de la rage dite « vulpine », qui affecte essentiellement le renard. Cette dernière a été éradiquée en France, en 2001. « Les seuls cas de rage animale survenus ces dernières années sont liés à des importations illicites de chiens en provenance de pays où cette maladie sévit de manière endémique, comme en Afrique du Nord. Les cas de rage autochtones en France ne sont actuellement plus observés que chez les chauves-souris. Le réseau national de surveillance a permis de détecter une soixantaine de cas depuis 1989 sur plus de 2 000 chauves-souris analysées », ont déclaré les Autorités.

En mai dernier, un cas de rage chez un Bull Terrier avait fait l'actualité à Chambon-Feugerolles dans la Loire. L'animal avait mordu un être humain et un autre chien avant de mourir. Il avait contracté la maladie après un voyage en Algérie. Seize personnes avaient été vaccinées en prévention.

Source : *Le Courrier Picard*, édition du jeudi 11 juin 2015.

## « Biotechs » dans le domaine de la santé

### STRATTOZ

Stratoz ambitionne de révolutionner les procédés de synthèse dans le monde de la chimie en s'appuyant sur les recherches de Claude Grison (Médaille de l'innovation 2014 du CNRS) dans les écotechnologies. Un partenariat avec Chimex, filiale de L'Oréal, vient d'être signé.

Avec Stratoz, les plantes et la chimie font bon ménage. Après six années de recherches menées par Claude Grison, professeure à l'Université de Montpellier 2, chercheuse en chimie écologique, directrice du Laboratoire de Chimie bio-inspirée et innovation écologique du CNRS et représentante de la Chimie durable et des Écotechnologies du CNRS à l'Alliance nationale de la Recherche pour l'Environnement, Stratoz démarre la phase d'industrialisation d'une technologie de rupture dans le domaine de la chimie.

Depuis 2008, Claude Grison travaille sur la capacité de certaines plantes à accumuler dans leurs feuilles, ces métaux naturels présents dans le sol, dits métaux « de transition » (nickel, zinc...), notamment du genre *Grevillea* en Nouvelle-Calédonie, ou du genre *Nocceae*, une « plante hyperaccumulatrice » présente en masse dans le Gard à Saint-Laurent-le-Minier.

L'intérêt de ces recherches vise à stabiliser et à revégétaliser les terrains. Mais surtout, Claude Grison a découvert que les métaux extraits des feuilles de ces plantes deviennent de redoutables catalyseurs, très efficaces en chimie dans les procédés de synthèse. Cet innovant catalyseur « vert » a déjà suscité l'intérêt de Chimex, filiale de L'Oréal, qui réalise toutes les synthèses de la marque Stratoz a déjà planté plusieurs hectares de *Grevillea* en Nouvelle-Calédonie et travaille sur une ancienne mine de zinc dans le Gard.

Créée en janvier 2013, Stratoz, dont le capital est détenu à 100 % par le capital-risqueur Truffle capital, est dirigée par Jacques Biton, ancien directeur général et fondateur de l'entreprise à succès Deinove, à Grabels (34). Claude Grison vient, quant à elle, d'être récompensée de la Médaille de l'innovation 2014 du CNRS et est l'auteur de 17 publications durant cette dernière année. Stratoz, qui détient la licence exclusive de 16 brevets, a, par ailleurs reçu, le 2 octobre 2014, le *John SimeAward*, Prix de l'innovation de l'EFIB (« *European Forum for Industrial Biotechnology & the Biobased Economy* »). La cérémonie s'est tenue à Reims, lieu retenu pour la 7<sup>e</sup> édition de cette Conférence axée sur la biotechnologie industrielle et la bioéconomie, qui comptait cette année parmi ses principaux partenaires le pôle Champagne – Ardenne de Compétitivité mondiale Industries & Agro-Ressources (IAR).

Si, pour l'heure, l'entreprise se concentre sur le marché de la cosmétique, son ambition est de toucher, dans un second temps, l'industrie du médicament

Sources :

1. <http://objectif-languedoc-roussillon.latribune.fr/innovation/blog-de-l-innovation/2014-10-2. /stratoz-au-service-d-une-chimie-verte.html>
2. <http://formule-verte.com/stratoz-recoit-le-prix-de-l-innovation-de-lefib/>
3. Claude Grison : *Chem&Eng News* 2014 December, p 21
4. <https://lejournel.cnrs.fr/articles/medaille-de-l-innovation-les-laureats-2014>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n°30 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Marie Féger.