



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

A l'initiative de Claude Monneret, président de la Commission Prospectives scientifiques & Programmation de l'Académie, une veille scientifique est proposée à l'attention de ses membres. Soucieuse de mettre régulièrement à disposition du public, curieux de se tenir informé des perspectives d'innovation dans les domaines de la santé et de l'environnement, et aussi pour montrer le dynamisme des équipes de recherche travaillant aux évolutions thérapeutiques, l'Académie a décidé de rendre accessible cette Lettre « Veille scientifique » sur son site public.

Merci à Claude Monneret et aux membres de la Commission pour leur investissement.

Les membres du Bureau

26.09.2012



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° 1

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

Innovation et entreprises françaises dans le domaine de la santé	2
Innovations scientifiques	2
- Découvertes de l'année 2011	2
- Traversée de la barrière hémato-méningée (E)	2
- Un traitement des leucémies par immunothérapie (C)	3
- La narcolepsie déclenchée par la grippe (E)	3
- Un nouveau traitement de la dengue (E)	3
- Un nouveau vaccin anti-cancer prostate (P)	3
- Progression vers l'utilisation des RNAi en thérapeutique (C)	4
- Une nouvelle thérapie ciblée pour le traitement de cancers triple négatif ? (C)	4
- Des biothérapeutiques à partir d'acides aminés non naturels (C)	5
- Des virus pour guérir les cancers, les virus oncolytiques (C)	5
- Vers de nouveaux traitements anti-migraineux (C)	6
- Un vaccin prometteur contre le paludisme (P)	7
- Un pancréas artificiel (E)	7
- Un bisaryl glycoside du mannose & infections du tractus (P)	7
Biotechs dans le domaine de la santé	8
- ALZPROTECT	8
- AREVA	8

INNOVATION ET ENTREPRISES FRANÇAISES DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

- En 2010, **la France était classée onzième** sur les 27 pays de l'Union Européenne, loin derrière la Suède, le Danemark, la Finlande et l'Allemagne. Établi à partir d'une liste de 25 critères, le tableau de bord de l'Union de l'innovation 2010 faisait ressortir les faiblesses françaises... Le mal français se trouve en fait dans la répartition des fonds de la recherche, qui trop saupoudrés entre les différents secteurs industriels, s'avèrent moins efficaces.

Source : l'Usine nouvelle n° 3225

- En 2011, **48 nouveaux médicaments** ont été autorisés par la FDA et **41** par l'EMA contre 20 en 2010.
- Selon le constat fait par le LEEM, sont considérés comme produit majeurs, ceux contre le mélanome (ipilimumab et vemurafenib), contre l'hépatite C (telaprevir et boceprevir), la maladie de Hodgkin et enfin le cancer de la prostate (jevtana et abiraterone).
- Autre constat, l'irrésistible **montée en puissance des thérapies ciblées** dans le traitement des cancers. Actuellement ce sont 17 thérapies ciblées qui sont utilisées.
- L'impact de l'immunothérapie est important dans le cadre des maladies infectieuses et en oncologie (ou il s'agit de renforcer ou reprogrammer la réaction immunitaire) mais moyen dans les transplantations et maladies auto-immunes (ou au contraire les approches visent à limiter ou supprimer celle-ci).
- Toutefois, au vu de ces données, le LEEM déplore que les évaluations de la HAS se fondent sur des critères plus rigoureux au regard des autres pays européens, n'accordant en 2011 que 23 ASMR dont une seule ASMR1, 5 ASMR3 et 17 ASMR4. La France est d'ailleurs de moins en moins choisie dans les évaluations permettant l'accès au marché.

Sources : conférence de presse du LEEM en date du 28 février 2012

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

Parmi les **découvertes** de l'**année 2011** retenue dans le domaine de la santé par le périodique *La Recherche* :

1. Le vieillissement est dans le sang. Une protéine isolée du sang de souris âgées serait responsable de la diminution des capacités d'apprentissage et de mémorisation. A la base de cette constatation (a) le fait que l'échange de sang entre des souris jeunes et des souris âgées relance la formation de nouveaux neurones chez ces dernières ; (b) que l'injection de sang de souris âgées à des souris jeunes dégrade leurs performances sportives ; (c) qu'une protéine responsable de ce phénomène a été identifiée. Cette protéine appartient à la famille des cytokines. Il s'agit de l'éotaxine dont la concentration est multipliée par deux ou trois entre 20 et 90 ans.

Source : Villeda S.A. *et al.* The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 2011; 477: 90-4

2. Petits tuyaux entre bactéries. Les bactéries construiraient à partir de leur membrane des tubes très fins qui leur permettraient d'échanger des protéines et de l'ADN. Ainsi s'expliquerait le transfert d'une protéine fluorescente d'une bactérie à une autre au travers de nanotubes sans contamination du milieu. Un scepticisme reste de rigueur chez certains spécialistes comme Philippe Noirot (INRA) et Didier Mazel (Institut Pasteur).

Source : Dubey GP *et al.* Intercellular nanotubes mediate bacterial communication. *Cell* 2011; 144: 590-600

1. Traverser la barrière hémato-méningée

En activant une voie de signalisation biochimique des chercheurs ont provoqué une brèche dans la barrière hémato-méningée qui régule le passage de molécules vers le cerveau. Ces chercheurs ont démontré que des récepteurs correspondant à l'adénosine triphosphate agissaient comme un canal vers le cerveau. Dans les souris, ces chercheurs ont activé ce signal en administrant des analogues de cet adénosine triphosphate dont l'agent d'imagerie et agent vasodilatateur coronarien approuvé en avril 2008 par la FDA, le ragadenoson ou Lexiscan®. Celui-ci ouvre la barrière suffisamment longtemps pour permettre à des anticorps ou à des polysaccharides marqués au fluor de pénétrer dans le cerveau.

Ceci n'est toutefois pas sans danger puisque des molécules délétères pourraient pénétrer lorsque cette barrière est devenue perméable. L'expulsion des molécules actives sous l'influence des pompes à protéines représente un autre danger.

Ces travaux ont donné lieu à brevet et à la création en 2009 d'Adenios, une biotech basée à Ithaca et fondée sur ce concept.

2. *Un traitement des leucémies par immunothérapie*

Une équipe de Pennsylvanie dirigée par Michael Kalos a prélevé chez deux patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique des **lymphocytes T**. Ils ont injecté aux lymphocytes T, par voie virale, un gène leur permettant de s'arrimer aux **lymphocytes B** (proférant anormalement dans cette pathologie) via une protéine CD19 présente à la surface de ces derniers. Une telle fixation a eu comme conséquences : la destruction du lymphocyte B et la multiplication des lymphocytes T d'un facteur 1 000. Ceux-ci ont alors été injectés chez ces deux patients provoquant la rémission de leur cancer, rémission toujours totale après un an.

Reste à confirmer ceci chez un plus grand nombre de patients mais aussi à éviter une destruction trop importante des lymphocytes B, sains.

Sources : *La Recherche* octobre 2011, pp 30-31 et M. Kalos *et al.* T Cells with Chimeric Antigen Receptors Have Potent Antitumor Effects. *Sci Transl Med* **3**, 95ra73 (2011)

3. *La narcolepsie déclenchée par la grippe*

Une équipe de l'université Stanford a remarqué un triplement des cas de narcolepsie en Chine après la pandémie grippale H1N1 de l'hiver 2009-2010. Cette narcolepsie se traduit par une somnolence diurne excessive et par une perte brutale du tonus musculaire. Elle serait due à la destruction de neurones produisant l'hypocrétine, une protéine impliquée dans la régulation de l'éveil et du sommeil. La cause première serait un dérèglement du système immunitaire aboutissant ainsi en quelque sorte à une maladie auto-immune. La vaccination ne peut être suspectée puisque seulement 6 % des 142 malades chinois observés s'étaient fait vacciner. De plus le vaccin chinois ne contenait pas d'adjuvant AsO_3 à la différence des vaccins suédois et finlandais, adjuvant incriminé lors d'apparitions de cas de narcolepsie dans ces deux derniers pays.

Source : *La Recherche* octobre 2011, n° 456, p31

4. *Un nouveau traitement de la dengue par immunisation des moustiques responsables Aedes aegypti et Aedes albopictus*

Les moustiques *Aedes aegyptus* ont été infectés par la bactérie *Wolbachia* puis relâchés sur deux sites Australien de janvier à mars 2011. Ne pouvant transmettre la dengue car résistants au virus de la dengue, ils remplacent la population locale.

Le mécanisme reste mystérieux. Deux hypothèses : (1) L'infection par une souche de *Wolbachia* pourrait stimuler les gènes de l'immunité et l'expression de peptides antimicrobiens capables de s'attaquer aussi au virus de la dengue ; (2) par une compétition pour certains composés clefs de la cellule comme le cholestérol ou d'autres acides gras, composants que les insectes, *Wolbachia* et les virus doivent trouver dans leur environnement car incapables de les fabriquer.

Un bémol : parmi les 4 sérotypes du virus, seul le sérotype 2 induit la résistance. Y-aura-t-il une adaptation dans le futur ?

Contact : Mylène Weill Directrice de l'Institut des Sciences de l'évolution, Montpellier UMR554).

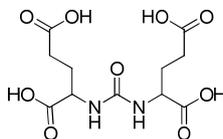
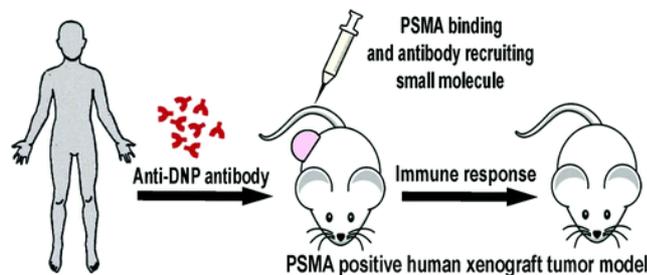
Source : The wMel *Wolbachia* strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. T.Walker *et al.*
Nature 2011; 476: 450-3

5. *Un nouveau vaccin anti-cancer prostate*

Le DUPA est un composé chimique qui se lie sélectivement à la PSMA du cancer de la prostate. C'est en recherchant des inhibiteurs de la neuropeptidase glutamate carboxypeptidase II (GCPII) à l'origine clonée en tant que PSMA que des chercheurs américains (*J Med. Chem.*, 2004) ont identifié parmi tous les inhibiteurs de type urée, le DUPA comme le plus actif.

La PSMA/GCPII est localisée sur le bras court du chromosome 11 et fonctionne à la fois comme une folate hydrolase et comme une neuropeptidase.

Le DUPA a été conjugué, via un bras de liaison de type polyéthylène glycol, à du 2,4-dinitrophénol (DNP), un contaminant très répandu vis-à-vis duquel la plupart des gens développent des anticorps. L'extrémité du diacide dicarboxypropylurédopentane (DUPA) se fixe sur les cellules cancéreuses prostatiques, le DNP déclenchant une réaction immunitaire.



Chez la souris xéno greffée, après deux semaines de traitement (3 par semaine), comparativement aux souris traitées par le DUPA seul, les tumeurs étaient 80 % plus petites. L'analyse des tumeurs a montré que seules celles traitées, étaient envahies par des lymphocytes.

Sources : *C & EN* 10 octobre 2011; *Mol Pharmacol.* 2009; 6, 780-89 & *ACS Chem Biol.* 2011; 6(11) 1223-30

6. Progression vers l'utilisation des RNAi en thérapeutique

A la grande surprise du monde industriel pharmaceutique, le laboratoire Roche, un des rares grands laboratoires ayant investi dans la recherche dans le domaine des ARN interférents, annonçait en novembre 2010 qu'il jetait l'éponge. Cette sortie de Roche illustre bien les difficultés auxquelles sont confrontées les entreprises engagées dans ce domaine. Délivrer des ARN interférents à leurs cibles localisées dans la cellule demeure un problème complexe.

COMPAGNIES	SITUATION ACTUELLE
Alnylam	Début de phase I du ALN-TTR01 au troisième trimestre 2011
Alnylam	Début de phase I du ALN-PCS au second semestre 2011
Alnylam	Recherche investisseurs pour 2 autres molécules fin 2011
Calando	Achèvement de la phase I du CALAA-01 et choix des indications phase II
Marina Biotech	Suite de l'enrôlement de patients pour la phase I du CEQ508
RXI	Recherche investisseurs pour RXI109 seconde moitié 2011
Silence Therapeutics	Fin de la phase I de l'ATU-027 second semestre 2011
Tekmira	Report de la phase I du TKM-PLK1 second semestre 2011

Source : *Chem & Eng News* 2011

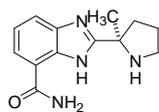
7. Une nouvelle thérapie ciblée pour le traitement de cancers triple négatif ?

La poly (ADP-ribose) polymérase ou PARP, en particulier son isoforme PARP1, est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN endommagé dans des conditions de stress, sous l'influence de radiations, ou en présence de carcinogènes.

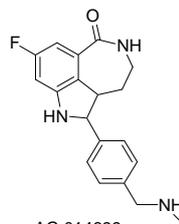
Les études précliniques conduites avec des inhibiteurs comme l'ABT-888 d'Abbott, l'AG-014699 de Pfizer, l'Olaparib d'Astra-Zéneca ou encore le BSI-201 de BiPar ont montré que ces inhibiteurs étaient susceptibles d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie et de la chimiothérapie impliquant des agents alkylants ou des dérivés du platine, en prévenant la réparation de l'ADN et en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses.

Une donnée importante à prendre en compte est l'efficacité de ces agents vis-à-vis de tumeurs résistantes comme les cancers de l'ovaire de haut grade et les cancers du sein triplement négatifs (TNBCs), ceux n'exprimant ni les récepteurs aux oestrogènes, ni ceux à la progestérone, et ne surexprimant pas le récepteur HER-2. Ce sous-type de cancers représente de 10 à 15 % des différentes formes des cancers du sein et ne répond, ni aux traitements hormonaux, ni aux thérapies ciblant HER-2 comme l'herceptine. Les essais cliniques de phase I de l'Olaparib ont démontré son efficacité et sa faible toxicité chez de tels patients, ce qui a été confirmé lors des essais de phase II présentés à l'ASCO fin mai, début juin 2009. Ce sont actuellement plus de 20 essais cliniques qui se poursuivent sur diverses formes de cancers (TNBCs, ovaire, pancréas, colorectal et

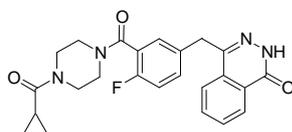
mélanome) soit en monothérapie, soit en combinaison avec des dérivés du platine, des agents cytotoxiques ou avec la radiothérapie.



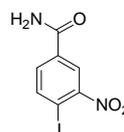
ABT 888



AG 014699



OLAPARIB



BSI-201

Sources : Michèle Rouleau *et al.* PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nature Reviews Cancer* 2010; 10: 293-301.
Banerjee S, Kaye S. Parp inhibitors in BCRA-gene mutated ovarian cancer and beyond. *Curr Oncol Rep.* 2011; 13: 442-9 (Review)

8. Des biothérapeutiques à partir d'acides aminés non naturels

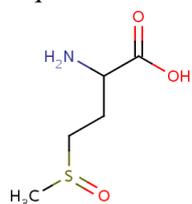
Relier de petites molécules à des protéines est une pratique établie dans l'industrie pharmaceutique. C'est en particulier le cas des anticorps monoclonaux liés à des cytotoxiques comme le brentuximab vedotin de Seattle Genetics, le trastuzumab (ou Herceptine)-DM1 de Genentech ou le Mylotarg (gemtuzumab-ozogamycin) volontairement retiré du marché en juin dernier par Pfizer.

Toutefois les 20 acides aminés naturels ne permettant pas de modifications à l'infini, deux biotech se sont récemment tournés vers l'élaboration de médicaments renfermant des acides aminés non naturels.

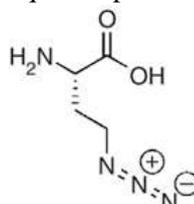
Ainsi Ambrx, basée à La Jolla en Californie développe une hormone modifiée du nom de ARX201 comme facteur de croissance à longue durée d'action avec une administration une fois par mois. Ce composé qui résulte d'une étroite collaboration avec EMD Serono, est en phase II des essais cliniques. L'hormone de croissance est liée à une chaîne polyéthylène glycol par l'intermédiaire d'un cycle aromatique.

De son côté Allozyne, basée à Seattle développe également un médicament incluant des acides aminés non naturels, l'AZ01 pour le traitement longue durée des scléroses multiples. L'interféron α est lié à une double chaîne polyéthylène glycol par la chimie dite de « click chemistry ».

Pour inclure des acides aminés non naturels dans ces deux protéines, hormone de croissance et interféron pégylés, les procédés font appel à *E. coli*. Ainsi dans le cas d'AZ01 une azido-homoalanine est introduite dans le milieu de culture à la place de la méthionine. Cette azido-homoalanine est suffisamment ressemblante (leurre) à la méthionine pour que la bactérie l'incorpore dans la séquence protéinique.



Méthionine



Azido-homoalanine

9. Des virus pour guérir les cancers, les virus oncolytiques

Jusqu'à une époque récente on pensait que les virus oncolytiques exerçaient leur activité seulement en se répliquant avec les cellules cancéreuses puis en les détruisant. Il semblerait aujourd'hui que, au-delà de détruire les cellules cancéreuses, ils stimuleraient le système immunitaire. En quelque sorte, les virus oncolytiques agiraient comme des vaccins anti-cancer.

Leur efficacité est telle que divers laboratoires développent actuellement de tels virus, comme indiqué ci-après.

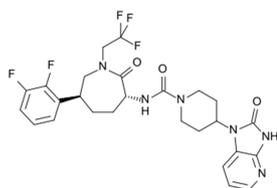
Nom de code	Laboratoires	Etape développement	Type de virus
GLK-ONC1	Genelux	Phase I	Vaccinia
HF 10	Takara Bio	Phase I	Herpes
HSV1716	Cincinnati Children Hospital	Phase I	Herpes
MV-CEA	Mayo Clinic	Phase I	Measles
MV-NIS	Mayo Clinic	Phase I	Measles
SVV-001	Neotropix	Phase I	Seneca Valley Virus
CVA21	Viralytics	Phase II	Coxsackie virus
JX-594	Jennerex	Phase II	Vaccinia
Parvorix	Orys GMBH	Phase II	Parvovirus H-1
OncoVEX	Amgen BioVex	Phase III	Herpes
Reolysin	Oncolytics Biotech	Phase III	Reovirus
Onyx-15	Shanghai Sunway Biotech	Phase III (China)	Adenovirus
H101	Shanghai Sunway Biotech	Approved (China)	Adenovirus

Source : C&EN 2011; 89(36), September 05, 2011

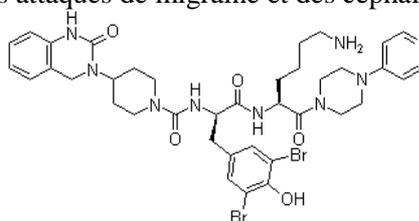
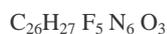
10. Vers de nouveaux traitements anti-migraineux

L'utilisation des triptans dans le traitement de crise de la migraine est limitée aux patients sans antécédents de troubles cardio-vasculaires. A cause de leurs effets vasoconstricteurs les triptans sont contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et après un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC). Les triptans sont déconseillés également en cas de facteurs de risques vasculaires comme par exemple l'hypertension artérielle non-contrôlée.

Les antagonistes du récepteur CGRP (calcitonine gene related peptide) sont une nouvelle classe de substances, probablement sous peu disponibles, pour le traitement de crise migraineuse. Le CGRP joue probablement un rôle important dans la pathophysiologie de la migraine. On le trouve dans le ganglion trigéminal et il a un effet vasodilatateur au niveau des vaisseaux cérébraux et durs. On a pu détecter dans le sang de la veine jugulaire des concentrations élevées du CGRP pendant des attaques de migraine et des céphalées en grappe (cluster).



Telcagepant



Olcegepant



Des antagonistes du récepteur CGRP ont été développés pour le traitement de la; ils n'ont pas d'effet vasoconstricteur et pourraient ainsi être utilisés pour des patients avec des comorbidités vasculaires.

Les antagonistes des récepteurs CGRP ont démontré une efficacité pour des crises de migraine : Dans une étude randomisée, double aveugle, contrôlée au placebo, l'application i.v. d'un tel antagoniste avec le nom d'Olcegepant (*Boehringer Ingelheim Pharma GmbH*) s'est montrée efficace.

L'application orale de l'anti- CGRP telcagepant (*Merck*) dans le cadre d'une étude double aveugle, randomisée et contrôlée, avec des doses de 300-600mg, a montré une efficacité similaire au Rizatriptan à 10mg et plus efficace que le placebo. Selon deux essais de phase III, le telcagepant s'est montré aussi efficace que les rizatriptan et zolmitriptan. La première étude a porté sur 1667 patients souffrant de migraine randomisé sous Telcagepant ou placebo. Les patients sous Telcagepant étaient significativement plus soulagés, deux semaines après la prise que sous placebo. Les effets secondaires étaient principalement des nausées et des crampes intestinales. La deuxième étude a comparé la tolérance du Telcagepant *versus* le rizatriptan sur 18 mois chez des patients ayant plus de huit attaques de migraine par mois. L'incidence des effets secondaires étaient statistiquement inférieur dans le groupe sous Telcagepant. Une demande d'AMM a été déposée auprès de la FDA.

Sources :

- J. Olesen *et al.* Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096BS [ou Olcegepant] for the acute treatment of migraine. *New Engl. J. Med.* 2004; 11:1104
- E. Anne MacGregor. Telcagepant: A New Therapeutic Option for Acute Migraine? *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2011; 3 301-314 (Review)
- Negro A, Lionetto L, Simmaco M, Martelletti P. CGRP receptor antagonists: an expanding drug class for acute migraine? *Expert Opin Investig Drugs* 2012 Jun; 21(6): 807-18.

11. *Un vaccin prometteur contre le paludisme*

Ce vaccin dénommé MSP3 est l'un des deux seuls qui protège l'homme contre le paludisme selon un essai mené sur 45 enfants du Burkina Faso de 12 à 24 mois. Un essai a été lancé en avril 2011 sur 800 enfants maliens de 12 à 36 mois.

Ce sont les résultats d'un essai de phase 1b, en double-aveugle, randomisé, mené au Burkina Faso en 2007, par une équipe internationale menée par un médecin biologiste français Pierre Druilhe.

Parmi les 5 800 protéines constitutives du *Plasmodium*, l'une d'entre elles déclenche un mécanisme immunitaire. Cette protéine baptisée MSP3 a été incorporée sous forme synthétique dans un candidat vaccin.

Ce candidat vaccin vient « concurrencer » l'autre candidat, le RTS,S, développé et en test depuis 1987, avec un gros avantage, son coût de fabrication, 1 000 fois moins élevé.

Une étude publiée dans le numéro d'août 2009 du *The Journal of Infectious Diseases*, démontre que RTS,S est capable d'induire une protection longue durée contre le paludisme jusqu'à 45 mois après la vaccination. D'autres études de 2007 et 2008 montrent qu'une vaccination complète des nourrissons réduit la prévalence de 65 % durant les 3 mois qui suivent la vaccination. Un essai à grande échelle de phase III chez les nourrissons et les jeunes enfants est en cours depuis mai 2009 sur 11 sites, dans 7 pays africains sur jusqu'à 16 000 bébés et enfants, afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du vaccin.

Source : Sodiomon B. Sirima, Simon Cousens & Pierre Druilhe. Protection against Malaria by MSP3 Candidate Vaccine. *N Engl J Med* 2011; 365: 1062-1064

12. *Un pancréas artificiel réalisé au CHU de Montpellier*



Le pancréas artificiel autonome : une histoire d'équipe. De gauche à droite Jérôme Place (ingénieur Université Montpellier 1), Dr Marc Breton (professeur attaché de l'Université de Virginie), Patrick Mas (le patient),

Pr Eric Renard (coordonateur du département d'endocrinologie-diabétologie-nutrition du CHRU de Montpellier) et Dr Anne Farret (médecin de recherche attaché au CHRU).

Le système est composé d'une pompe à insuline portable, d'un appareil de mesure en continue de la glycémie, implanté dans la peau, relié à un système informatique installé dans un smartphone (INSERM 1001, CHRU de Montpellier)

Le système a été mis au point par un consortium international de chercheurs, « l'International Artificial Pancreas Study Group », réunissant les équipes de Montpellier (Prs Éric Renard et Jacques Bringer), les Universités de Padoue et Pavie en Italie, et celles de Virginie (Charlottesville) et de Californie (Santa Barbara) aux États-Unis

13. *Un bisaryl glycoside du mannose pour prévenir des infections du tractus urinaire sans induction de résistance aux antibiotiques..*

Cet amino-biphényl alpha glycoside, bloquerait le récepteur FimH des cellules de surface de la bactérie annihilant ainsi toute interaction avec les cellules épithéliales de la vessie.

Les infections urinaires chroniques et récurrentes posent un problème médical sérieux pour lequel peu d'options existent si ce n'est un traitement antibiotique. Un tel traitement aboutit alors à l'apparition de souches antibiorésistantes d'*E coli* uropathogènes (UPEC).

Les auteurs de cet article ont développé des mannosides responsables d'hémoagglutination de façon spécifique de la lectine FIMh de ces UPEC qui est responsable de la colonisation bactérienne, de l'invasion et de la formation d'ensembles bactériens intracellulaires au sein de l'épithélium de la vessie. Optimisant ces dérivés de façon à permettre une absorption orale, les nouveaux composés ont été testés chez la souris.

Ils peuvent être utilisés préventivement avec l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime.

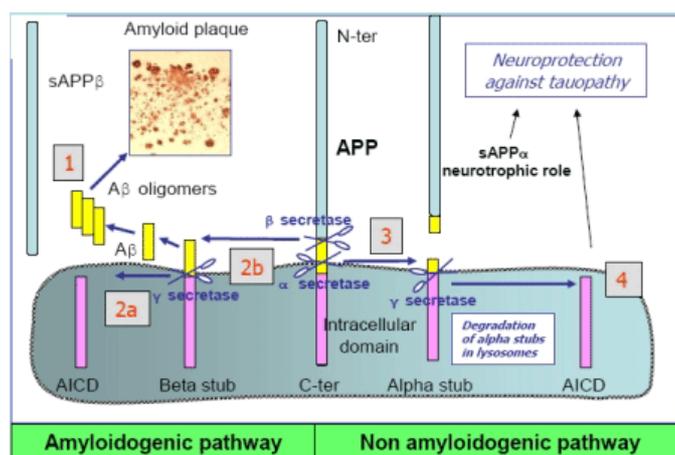
Source : CK Kusumano, et al. Treatment and Prevention of Urinary Tract Infection with Orally Active FimH Inhibitors. *Science translation Med* 16 nov 2011

▪ **ALZPROTECT**

Start-up créée en 2008, **AlzProtect** intégrée dans le pôle de compétitivité Nutrition, Santé, Longévité de Loos, est spécialisée dans le développement de molécules thérapeutiques propriétaires ciblant la pathologie d'Alzheimer, via un mécanisme d'action original.

AlzProtect propose **une hypothèse alternative et complémentaire** à l'hypothèse amyloïde : le peptide abeta et les plaques amyloïdes ne seraient pas à l'origine de la dégénérescence des neurones mais plutôt une conséquence. Selon cette nouvelle hypothèse, la maladie d'Alzheimer serait liée à un défaut du métabolisme d'une protéine appelée APP. Alzprotect développe des produits visant à favoriser le « bon » métabolisme plutôt que de bloquer le « mauvais » métabolisme conduisant aux plaques amyloïdes. L'activation de ce « **bon** » **métabolisme** pourrait conduire à la production fragments ayant **des propriétés neuroprotectrices**.

Les travaux d'AlzProtect sont issus d'une collaboration de plusieurs années entre l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et l'Université Lille 2 Droit et Santé.



Les acteurs industriels (**Genoscreen et AlzProtect**) et académiques de Lille (**Inserm U744-3, Inserm U837-1 et CMRR/EA2691**) ont décidé de réunir leurs compétences qui, très complémentaires, vont du stade de la découverte à l'essai clinique.

Le projet MEDIALZ, dont le titre est « Diagnostic et prise en charge thérapeutique de la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés », recevra près de 2 millions d'euros de la part du FUI et des collectivités locales (Conseil Régional Nord Pas de Calais) pour un budget total de 3,5 millions d'euros de dépenses de R&D.

▪ **AREVA innove dans la médecine nucléaire**

Pour Areva, l'uranium ne mène pas uniquement à l'énergie nucléaire. C'est aussi une voie vers la santé. Areva Med, sa filiale créée en 2009, vient d'obtenir l'accord des autorités sanitaires américaines pour mener des essais cliniques de phase 1 sur un traitement contre des cancers agressifs. « *C'est une première mondiale et cela pourrait aboutir à une autorisation de mise sur le marché d'un médicament innovant d'ici à fin 2016* », souligne Patrick Bourdet, PDG d'Areva Med.

Pour se transformer en laboratoire pharmaceutique, le groupe d'énergie nucléaire mise sur un atome radioactif dénommé plomb 212.

Adossé à un anticorps, le plomb 212 agit comme une charge explosive qui détecte les cellules malades et les détruit sans toucher aux autres cellules saines. De quoi combattre des cancers du pancréas ou des ovaires, par exemple, contre lesquels la chimiothérapie ne peut rien aujourd'hui, prévoit Areva au vu de premiers résultats très -concluants sur les souris.

La vocation médicale d'Areva remonte à 2003. Des chercheurs de son usine de la Hague, où sont traités les combustibles nucléaires usés, se sont penchés sur les déchets pour en extraire le plomb 212. La communauté scientifique commençait alors à pressentir le potentiel de cet isotope dans la santé. Mais il paraissait très rare. Jusqu'à ce qu'Areva prenne conscience qu'en tant que groupe d'énergie nucléaire, il pouvait en récupérer des quantités significatives.

Le groupe s'est lancé dans l'extraction et la purification du plomb 212 tout en recherchant un partenaire dans l'univers médical. Faute d'en trouver en France, Areva a noué une collaboration avec l'Institut national américain du cancer et l'université d'Alabama puis créé une filiale près de Washington. Aujourd'hui, pour mener les premiers essais cliniques, Areva Med s'apprête à signer un nouvel accord avec un grand institut universitaire du sud des États-Unis. Il a lancé l'an dernier la construction d'un site d'extraction du plomb 212 à

partir du thorium à Bessines-sur-Gartempe, dans le Limousin. Le nouveau laboratoire, situé sur une ancienne mine de l'ex-Cogema, bénéficiera de « procédés innovants, sous brevets ».

La jeune filiale d'Areva, qui emploie 17 personnes de part et d'autre de l'Atlantique, ne donne pas d'indications sur le coût de cette nouvelle activité. Seule certitude, il sera sans doute élevé, même s'il devrait être largement inférieur au coût de développement d'un médicament classique (un milliard de dollars). La filiale d'Areva développe en effet des partenariats scientifiques mais elle entend, à ce stade, conserver la maîtrise financière du projet « afin d'avancer plus vite ». Et d'envisager un jour le développement d'autres traitements à partir du plomb 212. Contre le lymphome, par exemple.

Claude Monneret
Président de la Commission

* *

*