



# 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° 47

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

### Mise au point

1. **Rendre accessibles les données des études cliniques (C)**

### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Un paradoxe : l'emploi du cannabidiol face à l'addiction aux morphiniques (P)**
3. **Des « épipeptides » à activité antibiotique produits par des bactéries ! (F)**
4. **Oméga-3 et endocannabinoïdes : une nouvelle cible pour gérer le stress et l'anxiété (F)**
5. **Nouvel échec en phase II d'un traitement de l'acné (C)**
6. **SMART-420 pour contourner la multirésistance de *Mycobacterium tuberculosis* (P)**
7. **Un venin d'araignée pour traiter les AVC (F)**
8. **Un nouveau mécanisme d'athérogenèse liée au vieillissement (F)**

### Santé & Environnement

9. **Pollution au dioxyde d'azote et chômage dans l'Europe de l'Ouest**

### « Biotechs » dans le domaine de la santé

*BIOTECHS 2016 : UN BILAN MITIGÉ*

### 1. Rendre accessibles les données des études cliniques

Depuis de nombreuses années, des voix s'élèvent pour se plaindre de l'absence de transparence des sponsors d'études cliniques, qu'ils soient industriels, académiques, organisations diverses... Les régulateurs européens se sont assez vite positionnés pour promouvoir le besoin d'un accès plus ouvert.

On ne parle pas seulement de publier l'ensemble des études positives ou négatives, mais de rendre accessibles les rapports complets, tels qu'ils sont soumis dans les dossiers d'Autorisation de mise sur le marché (AMM), les protocoles complets, ainsi que de rendre l'ensemble de la base des données accessibles aux équipes de chercheurs pour confirmer les résultats ou les utiliser pour d'autres recherches.

#### *Pourquoi rendre ces données accessibles ?*

Pour permettre une analyse indépendante. Dans une société ouverte, les régulateurs ne peuvent pas avoir, avec les industriels, le monopole de l'analyse des données qui permettent un enregistrement.

Dans un réel objectif de santé publique, constituer de très grosses bases de données permettant de tester des hypothèses, de développer des modèles prédisant la sélection des patients aux bons traitements et ainsi d'aboutir à des traitements personnalisés.

#### *Pourquoi ne pas les rendre accessibles ?*

Pour protéger efficacement les données personnelles, mais des méthodes appropriées d'anonymisation peuvent être appliquées. Si l'analyse initiale n'est pas à l'abri d'influence ou de conflits d'intérêt qui la rende vulnérable à la distorsion, les analyses soi-disant indépendantes ne seront pas dénuées d'intérêts personnels à publier, à trouver la célébrité en dénonçant un effet secondaire oublié, un résultat limite...

De même, une analyse indépendante ne sera pas forcément un gage de qualité et leurs résultats devront être examinés avec le même sérieux que les analyses réalisées par les sponsors...

Entre les engagements volontaires des industriels et la volonté de l'Agence européenne des médicaments (EMA, pour *European Medicines Agency*) de s'organiser pour favoriser l'accessibilité des données, le projet avance :

#### *Transparence des données des essais cliniques : trois étapes*

##### **1<sup>re</sup> étape (en vigueur) — La Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (EFPIA, pour *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) : Principes de partage responsable des données des essais cliniques**

Les industriels s'engagent à :

1. partager, sur demande des chercheurs, les données niveau patient et étude, les protocoles et les rapports d'études ;
2. rendre les synopsis des rapports disponibles publiquement ;
3. rendre disponible un résumé des résultats de l'étude aux participants ;
4. certifier, sur un site internet, que la société a mis en place une politique et des procédures à ce sujet ;
5. fournir les résultats de toutes les études de phase III et toute étude avec des résultats d'une importance médicale significative devant être soumis pour publication.

Cela concerne les médicaments avec une AMM initiale ou une nouvelle indication à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2014.

##### **2<sup>e</sup> étape (en vigueur) — EMA Politique de Transparence « Policy 70 »**

L'EMA met à la disposition du public les résumés détaillés des études cliniques, les résumés, les corps des rapports d'études cliniques, les annexes des rapports (protocoles, amendements, cahiers d'observations types, plans d'analyse statistique). Trois dossiers sont déjà disponibles.

Cela concerne uniquement les produits enregistrés par voie centralisée soumis à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2015 ou avec une extension d'AMM à partir de juillet 2015.

##### **3<sup>e</sup> étape (en cours de mise en place) : le nouveau règlement des essais cliniques**

Seront publiquement disponibles : le dossier d'autorisation d'essais cliniques et les modifications, les protocoles complets, les résumés des résultats (pour le site et pour le public), les rapports d'inspection, les rapports complets... Les « données patients » restent disponibles de manière volontaire. La mise à disposition publique de ces documents pourra être repoussée à la date d'obtention de l'AMM ou du retrait du dossier.

Cela concernera toute nouvelle étude clinique ou toute nouvelle AMM ou extension à partir du 1<sup>er</sup> octobre 2018.

Sources:

Koenig F, Slattery J, Groves T, Lang T, Benjamini Y, Day S et al. Sharing clinical trial data on patient level: opportunities and challenges. *Biom J* 2015; 57:8–26.

Bonini S, Eichler HG, Wathion N, Rasi G. Transparency and the European Medicines Agency-sharing of clinical trial data. *N Engl J Med* 2014 25; 371: 2452–5.

Barron H, Rosenblatt M. Access to patient-level trial data. *N Engl J Med* 2014; 370: 485–6.

Eichler HG, Abadie É, Breckenridge A, Leufkens H, Rasi G. Open clinical trial data for all? A view from regulators. *PLoS Med* 2012; 9: e1001202.

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 2. Un paradoxe : l'emploi du cannabidiol face à l'addiction aux morphiniques.

Ce paradoxe fait l'objet d'un article paru dans le cadre « Science et société » du numéro de *Trends in Neurosciences* du mois de mars 2017 [1].

Comme cela avait été relevé dans une précédente lettre scientifique (n° 44), une explosion de l'addiction aux opioïdes s'est développée aux États-Unis après un usage excessif d'analgésiques morphiniques. Elle toucherait 2,5 millions de personnes et, incidemment, entraînerait 80 morts par jour à la suite d'overdoses. Inversement, et de manière tout à fait inattendue, il est observé que la consommation d'analgésiques morphiniques, ou celle de morts par overdoses sont moindres dans les états où la consommation de marijuana n'est plus prohibée. Ceci amène donc à aller plus loin que la simple objection d'un report d'usage d'une drogue à la place d'une autre.

En fait, il faut revenir à une analyse plus poussée des actions pharmacologiques des deux principaux composants psychoactifs du cannabis. À savoir, d'une part, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (THC) qui est un agoniste puissant des récepteurs CB1 avec des effets psychoactifs très marqués et, d'autre part, le cannabidiol (CBD) qui, lui, n'a pas les propriétés psychoactives du premier et n'induit en particulier pas d'effet de récompense, ni d'addiction, ni de dépendance (<http://dictionnaire.acadpharm.org/cannabidiol>). Crédité de diverses autres activités pharmacologiques (anxiolytique, relaxant musculaire, etc.), le cannabidiol se comporte en fait comme un modulateur allostérique négatif du récepteur CB1. Son activité anxiolytique est attribuée à une modulation du récepteur sérotoninergique 5-HT<sub>1A</sub>. Celle-ci résulterait d'une réduction de l'activité de l'amygdale, une structure clé dans les comportements émotionnels négatifs. Ces résultats ont été obtenus par observation comportementale chez l'animal et en imagerie chez l'homme. Le cannabidiol interviendrait aussi dans le circuit reliant cortex préfrontal et striatum, circuit impliqué dans les comportements dirigés vers un but et la formation d'habitudes. Rappelons que le striatum possède une très grande densité de récepteurs CB1. Cela pourrait établir le lien entre cannabidiol et réduction du comportement de la recherche d'héroïne, une action caractérisée aussi par une longue persistance (7 jours chez l'homme après administration de cannabidiol). Des études cliniques plus consistantes doivent cependant s'ajouter à la première étude pilote [2], mais la confirmation clinique de ce résultat serait très importante en ouvrant la voie à une toute nouvelle approche thérapeutique de l'addiction aux opioïdes.

En conclusion, et de manière plus générale, la pharmacologie des molécules identifiées, présentes dans le cannabis, reste encore un champ d'investigation immense. Malheureusement de nombreux obstacles s'y opposent à divers degrés, allant de l'échec du rimonabant aux mouvements contraires d'opinions publiques pour lesquels les données scientifiques ont peu de poids, ou encore aux intérêts économiques sous-jacents.

Sources:

[1] Hurd YL. Cannabidiol: Swinging the Marijuana Pendulum From 'Weed' to Medication to Treat the Opioid Epidemic. *Trends Neurosci* 2017; 40: 124–127.

[2] Hurd YL et al. Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 807–815.

### 3. Des « épipeptides » à activité antibiotique produits par des bactéries !

Des chercheurs de l'Inra et de l'Inserm ont découvert un nouveau type d'enzyme bactérienne capable de produire des peptides à activité antibiotique jusqu'alors jamais identifiés. Publiés dans la revue *Nature Chemistry*, ces travaux sont prometteurs pour la synthèse de molécules d'intérêt et la conception de nouveaux antibiotiques.

Dans le cadre des recherches portant sur l'étude des enzymes du microbiote intestinal, les chercheurs ont étudié la bactérie modèle *Bacillus subtilis* dont l'analyse génétique a révélé la présence de gènes conservés chez des bactéries communes du microbiote intestinal telles que les entérocoques.

Les chercheurs se sont notamment intéressés à deux gènes de *Bacillus subtilis* codant potentiellement un peptide et une enzyme appartenant à la superfamille dite des « enzymes à radical SAM » (S-adenosyl-L-méthionine). Leurs travaux ont permis de décrire un nouveau mécanisme enzymatique d'épimérisation capable de changer la configuration de certains acides aminés d'un peptide de la configuration L (normale au sein du peptide) vers la configuration D, et de générer *in vitro* un nouveau peptide appelé « épipeptide » capable d'inhiber très efficacement la croissance de *Bacillus subtilis*.

Les chercheurs ont découvert comment cette enzyme fonctionne : elle arrache un atome d'hydrogène présent sur l'atome de carbone  $\alpha$  des acides aminés pour en donner un nouveau, à l'origine de l'épimérisation de ces derniers. Il s'agit d'un mécanisme inédit dans le vivant.

Ces épipeptides représentent donc une nouvelle classe de produits naturels qui pourraient servir à développer de nouveaux antibiotiques contre les bactéries à Gram positif (staphylocoques, entérocoques, streptocoques) dont la résistance croissante aux antibiotiques reste un problème majeur de santé publique.

Source:

Benjdia A, Guillot A, Ruffié P, Leprince J, Berteau O. Post-translational modification of ribosomally synthesized peptides by a radical SAM epimerase in *Bacillus subtilis*. *Nature Chemistry* 2017, doi:10.1038/nchem.2714

### 4. Oméga-3 ( $\omega$ -3) et endocannabinoïdes : une nouvelle cible pour gérer le stress et l'anxiété

La relation entre la consommation de lipides riches en  $\omega$ -3 et l'adaptation au stress ou à l'anxiété se précise. En 2011 déjà, une équipe de chercheurs de l'Inra et de l'Inserm avait montré chez le rongeur qu'une faible consommation de  $\omega$ -3 chez les souris augmentait leur stress. Ce phénomène serait lié à l'altération de la capacité du cerveau à produire des endocannabinoïdes (cannabinoïdes endogènes) qui contrôlent la mémoire synaptique. Pour mieux comprendre les liens entre anxiété et plasticité synaptique dépendante des endocannabinoïdes, l'équipe a poursuivi ses expériences en testant différents modèles de stress comportementaux révélant que les souris ne sont pas égales face au stress. Ils ont montré que la capacité à résister au stress serait due à une meilleure plasticité des neurones du noyau accumbens, une zone du cerveau impliquée dans la régulation des émotions et du stress, où les endocannabinoïdes sont des acteurs majeurs de la mémoire à l'échelle synaptique.

Pour vérifier cette relation, les souris qui présentaient des symptômes anxieux ont reçu un traitement stimulant la production d'endocannabinoïdes dans le noyau accumbens et il a été observé une limitation de l'anxiété chez ces souris. Ces résultats mettent en évidence — pour la première fois — la relation directe entre la production d'endocannabinoïdes au niveau du noyau accumbens et le développement de troubles anxieux face à un stress chronique.

Une étape est ainsi franchie dans la mise en lumière du substrat neurobiologique impliqué dans l'adaptation au stress et l'anxiété qui se développe chez certains individus en situation de stress chronique. Ils confortent l'observation précédente des chercheurs qui, dès 2011 avaient découverts que la carence alimentaire en  $\omega$ -3, des molécules qui modulent la production d'endocannabinoïdes, récapitule les effets comportementaux et neurobiologiques du stress.

Ces résultats offrent de nouvelles pistes pour développer des stratégies pharmacologiques et nutritionnelles dans la gestion du stress et de l'anxiété.

Source: Bosch-Bouju C, Larrieu T, Linders L, Manzoni OJ, Layé S. Endocannabinoids-mediated plasticity in nucleus accumbens controls vulnerability to anxiety after social defeat stress. *Cell Reports* 2016; 16 (5): 1237–1242.

## 5. **Nouvel échec en phase II d'un traitement de l'acné.**

L'acné (*acne vulgaris*) concerne 40 à 50 millions d'Américains, faisant de cette affection l'atteinte cutanée la plus fréquente avec des conséquences physiques et psychologiques parfois très invalidantes.

Le produit XEN-801 (Xenon Pharmaceuticals) est un inhibiteur de la stéaroyl-CoA désaturase-1 (SCID-1) utilisé en application topique. Le double mécanisme d'action proposé permettrait de diminuer la production de lipides par les glandes sébacées et d'induire l'apoptose de ces dernières. Le XEN-801 n'a toutefois pas montré d'amélioration des critères d'évaluation primaires (lésions inflammatoires ou non) ou secondaires (nombres de lésions).

Un autre inhibiteur de SCID-1 de la firme GlaxoSmithKline serait en Phase I (GSK-1940029). D'autres compagnies comme Valeant Pharmaceuticals et Graceway Pharmaceuticals ont abandonné le développement des inhibiteurs de SCID-1 dans cette indication.

Pour l'instant, il n'y a pas d'alternative thérapeutique à l'isotrétinoïne pour l'acné modérée ou sévère. D'autres options thérapeutiques ciblant la production de sébum sont en cours d'évaluation en Phase III (un inhibiteur de l'acétyl-CoA carboxylase de la compagnie Dermira, et un donneur de monoxyde d'azote (utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoire et anti-infectieuse et son effet inhibiteur de la lipogénèse), le SB-204 (Novan Therapeutics).

Source : Shimmings A, Scrip (Pharma intelligence), 27 Mars 2017, News, Clinical trials/dermatology.

## 6. **SMART-420 pour contourner la multirésistance de *Mycobacterium tuberculosis***

Comme on le sait, l'augmentation continue du nombre de souches du bacille de la tuberculose résistantes aux antibiotiques est particulièrement inquiétante. En 2016, parmi les 10 millions de nouveaux cas de tuberculose déclarés dans le monde, 500 000 étaient considérés comme multirésistants aux antibiotiques, provoquant dans cette population la mort de près d'un malade sur deux. C'est dans ce contexte que des chercheurs lillois (Inserm, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, CNRS) ont inventé un prototype de médicament (SMART-420) capable de supprimer la résistance à l'éthionamide, un antibiotique utilisé de longue date pour traiter la tuberculose. Ces travaux, publiés dans la revue *Science*, ouvrent une toute nouvelle voie dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

Le mécanisme le plus classique de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques antituberculeux met en jeu des mutations des voies d'activation métaboliques de ces antibiotiques qui sont en fait des « prodrogues » nécessitant d'être « bioactivées » pour être efficaces. Pour déjouer ce mécanisme, les chercheurs ont conçu une molécule appelée SMART-420 (*Small Molecule Aborting Resistance*) qui permet d'activer l'éthionamide en réveillant en quelque sorte une voie métabolique « cryptique » différente de celle utilisée de façon classique par *Mycobacterium tuberculosis* et contre laquelle ce bacille a développé une forte résistance. Non seulement l'éthionamide redevient actif chez des souris ayant acquis une résistance contre ce bacille quand on leur administre SMART-420, mais la sensibilité du bacille à cet antibiotique s'en trouve fortement augmentée.

Ces travaux ouvrent aujourd'hui la voie à un candidat-médicament, actuellement en développement en partenariat avec GlaxoSmithKline et la biotech Bioversys. Les équipes lilloises travaillent également à élargir ce concept à d'autres infections bactériennes dont les traitements sont mis en péril par la montée en puissance des cas de résistances aux antibiotiques.

Source : Blondiaux N, Moune M, Desroses M, Frita R, Flipo M, Mathys V et al. Reversion of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by spiroisoxazoline SMART-420. *Science* 2017; 355(6330): 1206–1211. doi : 10.1126/science.aag1006

## 7. **Un venin d'araignée pour traiter les AVC**

L'acidose tissulaire qui caractérise l'ischémie cérébrale et la mort neuronale qui l'accompagne est, pour l'essentiel, activée dans le cerveau des mammifères via des canaux ioniques sensibles à l'acidité de type 1a (ou ASIC 1a pour *Acid-Sensing Ion Channel 1a*) car leur inhibition pharmacologique, ou leur délétion génétiquement programmée, réduisent significativement la mort neuronale dans les modèles murins d'accident vasculaire cérébral (AVC). Des chercheurs de l'Institut de Bioscience moléculaire de l'Université du Queensland (Australie) viennent de montrer qu'une petite protéine, appelée Hi1a, extraite du venin d'une araignée très venimeuse (*Hadronyche infensa*),

possède des propriétés neuroprotectrices exceptionnelles en exerçant un effet inhibiteur de ces canaux ioniques. En fait, Hi1a agit différemment des inhibiteurs pharmacologiques des canaux ASIC1a jusqu'alors connus en ce sens que leur inhibition est ici incomplète, pH-indépendante et lentement réversible. Les études électrophysiologiques ont en fait révélé que la protéine Hi1a se liait bien au canal ASIC1a, mais qu'elle le stabilisait dans une configuration fermée lui empêchant de manière durable toute transition vers un état activé. Ainsi, cette protéine exerce un effet pharmacologique exceptionnellement long dans la mesure où l'administration d'une seule dose de Hi1a (2 ng/kg par voie intracérébroventriculaire) à des rats les protégeait pendant plus de 8 heures des conséquences de l'occlusion de leur artère cérébrale moyenne. Dans cette expérience, il y avait une parfaite corrélation entre la réduction du volume de tissus cérébraux infarctés et l'amélioration des fonctions cognitives et motrices des rats, ainsi que la parfaite conservation de leur architecture neuronale.

Sans aucun doute, cette découverte fondamentale met en perspective de toutes nouvelles cibles pharmacologiques pour traiter les AVC qui frappent chaque année 6 millions de personnes dans le monde (1 AVC toutes les 4 minutes en France) et 5 millions d'autres victimes qui vivent avec des séquelles à vie.

Source : Chassagnon IR, McCarty CA, Chin Y, Pineda SS, Keramidis A, Mobli M, et al. Potent neuroprotection after stroke afforded by a double-knot spider-venom peptide that inhibits acid-sensing ion channel 1a. *Proc Natl Acad Sci* 2017; 114 (14): 3750–3755. doi:10.1073/pnas.1614728114

## 8. Un nouveau mécanisme d'athérogenèse lié au vieillissement

Il est notoire d'observer l'augmentation des pathologies cardiovasculaires athéromateuses chez l'homme âgé en l'absence même des facteurs de risques classiques que sont l'hyperlipémie, l'hypertension artérielle et/ou le tabagisme.

Un lien éventuel ayant été établi entre certains clones de cellules souches hématopoïétiques (cCSH) et l'augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires (1), des chercheurs (2) ont analysé l'incidence de la carence en protéine TET2 (*Ten Eleven Translocation 2*) sur l'athérogenèse, un phénomène qui s'observe particulièrement avec le vieillissement. TET2 est une protéine à activité dioxygénase catalysant la biotransformation de la 5-méthyl-cytosine en 5-méthylhydroxy-cytosine qui favorise la déméthylation épigénétique de l'ADN. De plus, cette protéine pléiotrope augmente l'autorenouvellement des cCSH et la production des lignées érythrocytaires et granuleuses aux dépens des lignées monocytes – macrophages. De ce fait, l'incidence sur l'athérogenèse d'une greffe dans la moelle osseuse du mutant *Tet2*<sup>-/-</sup> (lot B) a été analysée par comparaison à celle d'une greffe par cCSH-*Tet2*<sup>+/+</sup> (lot A). Le phénotype de ces deux sous-populations et les modifications moléculaires et cellulaires des étapes de l'athérogenèse ont aussi été étudiés. Les auteurs ont observé une augmentation des macrophages et de leurs activités proathérogéniques, ainsi que l'hypersécrétion de cytokines et de chimiokines proinflammatoires, plus spécifiquement de l'IL-1 $\beta$ , dans les parois vasculaires du lot B. Ces faits ne sont pas observés dans le lot A. L'hypersécrétion d'IL-1 $\beta$  résulte de l'activation de la transcription du gène *IL-1 $\beta$*  au sein des macrophages en un précurseur proIL-1 $\beta$  et de l'accroissement d'activité de l'inflammasome NLRP3, qui transforme ce précurseur en IL-1 $\beta$  active. Les résultats montrent par ailleurs l'augmentation, positivement corrélée à celle de l'IL-1 $\beta$ , de la P-sélectine, laquelle joue un rôle majeur dans le recrutement des monocytes et macrophages dans la plaque athéromateuse, notamment celle de l'aorte. Ces observations expérimentales sur modèle murin sont corrélées aux observations cliniques faites chez l'homme et décrites dans la littérature.

L'augmentation de la sécrétion de l'IL-1 $\beta$  et de la P-sélectine dans la paroi aortique et le recrutement de monocytes au niveau des plaques athéromateuses accroissent tant leur taille que leur dissémination, et ce, indépendamment de tous les autres facteurs de risques connus.

Ainsi, au terme de protocoles expérimentaux pertinents, précis et rigoureux, il s'avère qu'un lien bien établi existe entre athérogenèse et le clone TET2-déficient des cellules hématopoïétiques, clone dont la fréquence s'accroît chez l'homme avec l'avancement en âge. La reconnaissance de ce lien pourrait permettre d'identifier un nouveau facteur de risque des pathologies cardiovasculaires et ouvrir les perspectives d'un traitement spécifique de ces risques, soit par neutralisation de l'hypersécrétion de l'IL-1 $\beta$  (anticorps anti-IL-1 $\beta$ ), soit par neutralisation de l'inflammasome NLRP3 chez les sujets présentant ce clone.

Sources :

- (1) Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *New Engl J Med* 2014. 371 (26): 2488–98. doi:10.1056/NEJMoa1408617

- (2) Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostricker AC, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerated atherosclerosis development in mice. *Science* 2017; 355 (6327):842–847. doi : 10.1126/science.aag1381

## Santé & Environnement

### 9. Pollution au dioxyde d'azote et chômage dans l'Europe de l'Ouest

Une étude publiée dans *Environment International*, menée auprès de 5 692 citoyens issus de 3 cohortes de 16 grandes villes d'Europe occidentale (projet européen *ESCAPE*), révèle que les habitants des quartiers les plus touchés par le chômage sont davantage exposés à la pollution au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), un polluant émis principalement par le trafic routier.

Source : Temam S, Burte E, Adam M, Antó JM, Basagaña X, et al. Socioeconomic position and outdoor nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) exposure in Western Europe: a multi-city analysis. *Environ Int.* 2017 ; 101 : 117–124. doi.org/10.1016/j.envint.2016.12.026

## « Biotechs » dans le domaine de la santé

### 10. BIOTECHS 2016 : UN BILAN MITIGÉ

La chute, en 2016, du nombre de nouveaux médicaments approuvés par les Autorités de santé aux États-Unis (le premier marché mondial) a envoyé un signal négatif vers les sociétés de biotechnologies. La *Food and Drug Administration* (FDA) n'a autorisé que 19 nouvelles molécules (*New Drug Applications*) ou entités biologiques (*New Biological Applications*) en 2016, contre 45 en 2015 (et 41 en 2014). Ceci s'expliquerait, en partie, par le recours important à des mesures d'approbation accélérée l'année précédente (cinq au total)... qui furent autant d'approbations en moins en 2016.

Cinq « *complete response letters* » (CRL) ont été émises, en 2016, à des laboratoires pharmaceutiques qui demandaient l'Autorisation de mise sur le marché de leurs nouveaux médicaments. Parmi eux, Sanofi pour son candidat-médicament sarilumab (anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine-6), dans la polyarthrite rhumatoïde et Valeant Pharmaceuticals pour la solution ophtalmique du latanoprostène bunod (analogue de la prostaglandine F<sub>2</sub>-α, contre le glaucome), produit dont la Société française Nicox (voir Lettre n° 9) est propriétaire et dont elle attend d'importantes redevances sur les ventes futures.

Du côté des biotechs, un certain nombre de composés n'ont pas atteint leur objectif :

- le vaccin de Valneva (voir Lettre n° 37) contre *Pseudomonas aeruginosa* (une maladie nosocomiale) ? Pas d'effet sur la mortalité ;
- la thérapie cellulaire de Celyad pour régénérer le muscle du cœur chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ? Sans efficacité thérapeutique significative ;
- le traitement contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus liées au papillomavirus humain, développé par Genticel n'aurait pas d'effet significatif sur la clairance virale ;
- Adocia a souffert, fin août 2016, de l'échec de son traitement en développement contre l'ulcère du pied diabétique.

Des espoirs tout de même pour :

- DBV Technologies (voir Lettre n° 8) qui, fin 2017, publiera des résultats finaux sur le Viaskin Peanut dans l'allergie aux arachides ;
- AB Science devrait obtenir de son côté une Autorisation de mise sur le marché pour le masitinib, en Europe, dans la mastocytose au premier semestre et, peut-être dans la sclérose latérale amyotrophique, au second semestre 2017 ;
- Nanobiotix (voir Lettre n° 3) devrait également décrocher l'an prochain le feu vert commercial en Europe pour le NBTXR3 dans le sarcome des tissus mous ;

- Cerenis publiera d'ici environ un an les résultats cliniques finaux pour sa molécule CER-001 dans l'hypoalphalipoprotéinémie, une maladie rare ;
- deux des candidats-médicaments français les plus prometteurs sont développés par Genfit et Innate Pharma (voir Lettre n° 12), l'un dans la stéatose hépatique non alcoolique, une maladie métabolique, l'autre dans un large panel de cancers.

Source : Le Revenu français. [www.lerevenu.com/biotechs](http://www.lerevenu.com/biotechs)

---

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 47 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Patricia Maillère, François Trivin, Jean-Michel Guillon, Jean Féger.