



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° 35

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective Scientifique et Programmation*

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement – santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-ups ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

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

1. Renaissance de la « phagothérapie »

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. La toxicité des microparticules sanguines (P)
3. Benzodiazépines et démence chez les personnes âgées (C)
4. La robotique cellulaire au secours du psoriasis (F)
5. Prophylaxie « préexposition » par TRUVADA® chez les patients à haut risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) — étude IPERGAY (C)
6. CDX2 : un nouveau marqueur pronostique du cancer primaire du côlon (P)
7. Des greffes de cellules souches pour traiter les troubles sévères de l'érection (C)
8. La mycolactone, une toxine aux propriétés antalgiques (F)

Santé & Environnement

9. La prolifération des nouvelles drogues de synthèse (C)

« Biotechs » dans le domaine de la santé

10. MANROS THERAPEUTICS
11. HEMARINA
12. PHERECYDES PHARMA

1. Renaissance de la « phagothérapie »

Les bactériophages, aussi appelés phages (du grec ἔφαγον *éphagon* aoriste de ἐσθίω *esthiô* manger) sont des microorganismes très particuliers, car ce ne sont pas au sens strict des êtres vivants, mais une entité biologique composée de protéines, et dotés d'un acide nucléique (ADN ou ARN). Les phages ne respirent pas, ne se déplacent pas et ne peuvent pas se reproduire seuls. Ce sont donc, comme les virus, des parasites obligatoires des cellules, mais là où cela devient intéressant, c'est que leurs cellules cibles de prédilection sont les bactéries.

Découverts en 1917, à l'Institut Pasteur par Félix d'Hérelle (biologiste franco-canadien, 1873 –1949), les phages s'agrippent sélectivement sur une bactérie de leur choix (c'est une « coévolution » spécifique) pour leur injecter leur acide nucléique et donner naissance à des centaines de particules virales et, au final, telle une mante religieuse, tuer la bactérie en moins de 30 minutes grâce à des enzymes appelées lysine. À ce jour, on recense entre 6000 et 7000 espèces différentes de phages.

Dès la fin de la dernière Guerre mondiale, on a utilisé le pouvoir de ces phages pour traiter des infections intestinales, respiratoires, urinaires, cutanées, osseuses, génitales ou chirurgicales à staphylocoques, streptocoques, colibacilles... En Égypte, d'Hérelle réussit même à soigner la peste. La « phagothérapie » était née... Mais l'arrivée des antibiotiques, découverts en 1928, par Alexander Fleming (médecin, biologiste et pharmacologue britannique, 1881 – 1995), et largement utilisés sur le front pendant la Seconde Guerre mondiale, a fait tomber — pour longtemps — en désuétude le recours à cette thérapie anti-infectieuse originale. Toutefois, face au développement des résistances bactériennes aux antibiotiques et les impasses thérapeutiques qu'elles engendrent, on repense sérieusement à renouer aujourd'hui avec la phagothérapie.

Pour traiter une infection, il est d'abord nécessaire de bien identifier l'espèce (ou les espèces) de bactéries pathogènes impliquées, puis de vérifier que le phage choisi pour traiter la maladie est bien spécifique de la bactérie impliquée et, enfin, on peut stimuler sa virulence en le cultivant plusieurs fois de suite en présence de la bactérie. On peut l'administrer sous des formes variées : application directe sur la plaie, ingestion ou inhalation. Il se multiplie tant qu'il rencontre la bactérie à éliminer.

Les chercheurs français réclament aujourd'hui davantage d'essais cliniques pour valider les phages comme médicaments. À l'hôpital de Colombes, une équipe Inserm — Institut Pasteur — Université Paris-Diderot a réussi, récemment, à traiter des souris souffrant d'une pneumonie grave à colibacille au moyen de phages inhalés. La survie et la vitesse de guérison ont été équivalentes à celles d'un traitement avec un antibiotique de référence à haute dose, et ceci sans effets indésirables notoires. Trois projets de recherche sont en cours dans notre pays. Les phages sont aussi utilisés pour aseptiser des aliments ou traiter des infections bactériennes chez les animaux d'élevage (volaille, bovins) et les plantes.

La phagothérapie est donc une approche de thérapie anti-infectieuse très intéressante, d'autant plus qu'elle est peu coûteuse, sans effets secondaires, et qu'on peut l'utiliser de manière prophylactique. Malheureusement, les phages ne peuvent pas atteindre les bactéries, comme le bacille tuberculeux, logées au sein des cellules.

Source : Dufour N, Debarbieux L, Fromentin M, Ricard JD. Treatment of highly virulent extra-intestinal pathogenic *Escherichia Coli Pneumonia* with bacteriophages. *Crit Care Med*. 2015, 43(6):e190–8.

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2 La toxicité des microparticules sanguines

Dans certaines maladies affectant les globules rouges, comme la drépanocytose (maladie génétique la plus fréquente en France), la rigidité globulaire est responsable d'une importante hémolyse intravasculaire. Dans une récente étude publiée dans la revue *Blood*, des chercheurs français viennent de montrer que les fragments de globules générés par cette hémolyse, sous forme de microparticules, pouvaient être « agressifs » contre les vaisseaux sanguins eux-mêmes, contribuant au développement de maladies cardiovasculaires et rénales. Dans le cas de la drépanocytose, ces microparticules seraient notamment responsables des très douloureuses crises vaso-occlusives.

Ce qui rend ces microparticules toxiques, c'est que l'hème de l'hémoglobine des globules se dégrade et se réarrange au moment de l'hémolyse, et le fer auparavant contenu dans l'hémoglobine se retrouve exposé à leur

surface. Faisant office de transporteurs de substances toxiques, les microparticules se déposent alors sur les parois vasculaires dont elles perturbent la dilatation et entraînent un stress oxydatif, qui favorise leur obstruction et contribue à l'hypoxie tissulaire, notamment rénale.

Pour limiter les méfaits de ces phénomènes, de nouvelles thérapies sont proposées. On pourrait cibler divers composants des microparticules comme des éléments de la membrane des globules rouges, tels que la phosphatidylsérine, ou l'hème libre. Ainsi, l'hémopexine, molécule présente naturellement dans le sang, et dont le rôle est de se lier à l'hème libre pour l'éliminer, pourrait être une de ces opportunités thérapeutiques.

Source : Camus S.M. *et al.* Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease. *Blood* 2015; 125(24):3805-14. doi:10.1182/blood-2014-07-589283.

3 Benzodiazépines et démence chez les personnes âgées

Les benzodiazépines et les psychotropes sont les médicaments les plus consommés en France et l'on estime que 30 % des personnes âgées de 65 ans et plus en consomment pour un large spectre de pathologies, allant des troubles du sommeil aux symptômes dépressifs, en passant par l'anxiété. Si de précédentes études avaient déjà suggéré une augmentation du risque de démence consécutive à la prise de psychotropes, une question restait en suspens concernant la différence d'effets potentiels des benzodiazépines à demi-vie courte (qui disparaissent de l'organisme en moins de 20 heures) *versus* celles à demi-vie longue.

Une étude dite des 3 Cités, car menée sur 8 240 personnes âgées de plus de 65 ans et suivies depuis plus de 8 ans par des chercheurs des universités de Bordeaux, Dijon et Montpellier, a révélé 830 nouveaux cas de démence, lors du suivi. Parmi celles-ci, les personnes âgées consommant des benzodiazépines de demi-vie longue ont un risque augmenté de 60 % de développer une démence (majoritairement de type de la maladie d'Alzheimer), et ce, sans que cela soit explicable par d'autres facteurs, notamment la conséquence de symptômes initiaux de démence.

Bien qu'il s'agisse d'une étude observationnelle ne permettant pas d'analyser les mécanismes de cette association, ses résultats renforcent l'idée qu'il faut rechercher, par tous les moyens, des alternatives aux benzodiazépines à demi-vie longue (et probablement d'autres psychotropes), chez les personnes âgées pour lutter notamment contre les troubles du sommeil. À la rigueur, les benzodiazépines à demi-vie courte seraient préférables, mais on sait aussi que ces dernières sont associées aux risques accrus de chutes chez ces mêmes personnes.

Source : Shash D, *et al.* Benzodiazepine, psychotrope medication and dementia: a population-based cohort study. *Alzheimers Dement.* 2015, 18: S1552–5260. doi:10.1016/j.jalz.2015.10.006

4 La robotique cellulaire au secours du psoriasis

Les études cliniques du psoriasis ont montré que les taux circulants des cytokines TNF et IL-22 augmentent au moment des poussées, et restent élevés tant que les manifestations cutanées sont présentes. Ces deux cytokines sont d'ailleurs considérées comme des biomarqueurs de la maladie. Par ailleurs, des essais cliniques de phase II avec administration d'IL-4 et/ou d'IL-10 ont montré que ces deux cytokines améliorent nettement les symptômes du psoriasis, mais cette approche immunomodulatrice est limitée par la nécessité d'administrer ces cytokines en continu. Pour rendre cette approche possible, Martin Fussenegger et son équipe (Institut Fédéral suisse de Technologie, ETH Zürich) a conçu des cellules humaines capables de détecter l'élévation du TNF et de l'IL-22 associée aux poussées de psoriasis et de produire en réponse de l'IL-4 et d'IL-10 à des niveaux thérapeutiques. Pour ce faire, le principe de la fonction logique booléenne « et » a été appliqué à la conception d'un circuit synthétique de gènes qui permet de mesurer en amont les niveaux circulants de TNF et d'IL22 associés à la poussée puis, en aval, de synthétiser et de libérer des quantités adéquates d'IL-4 et d'IL-10. Le circuit complet comprend le récepteur au TNF (TNFR_{1A}) qui, *via* sa cascade post-réceptorielle, stimule le promoteur du gène codant le récepteur de l'IL-22 qui s'exprime à la membrane. Ce dernier, en présence d'IL-22, active deux promoteurs contrôlant l'expression et la synthèse d'IL-4 et d'IL-10. Ce circuit a été exprimé dans des cellules humaines de type HEK293. Le concept a été validé expérimentalement dans un modèle murin de psoriasis induit par administration topique d'imiquimod. Dans ce modèle, ces cellules modifiées sont microencapsulées (polymère alginate – poly-L-lysine/alginate) et implantées dans la cavité péritonéale

permettant de prévenir la poussée de psoriasis, de stopper un psoriasis établi et d'améliorer les lésions cutanées jusqu'à la restauration d'une peau saine. De plus, ces cellules restent silencieuses en réponse à des infections virales ou bactériennes ou à des stimuli inflammatoires différents de ceux du psoriasis. L'exposition *in vitro* de ces cellules à du sang provenant de patients souffrant de psoriasis actif induit une sécrétion d'IL-4 et d'IL-10, montrant ainsi que ces cellules mesurent de façon adéquate en étant exposées à un taux cliniquement significatif de TNF et d'IL-10.

Ces circuits synthétiques ouvrent donc une nouvelle voie thérapeutique très originale permettant de prévenir ou de contrôler (voire de guérir ?) de façon autonome des maladies chroniques, de façon personnalisée.

Source : Schukur L. *et al.* Implantable synthetic cytokine converter cells with AND-gate logic treat experimental psoriasis. *Sci. Transl. Med.* 2015, 7: 1–11.

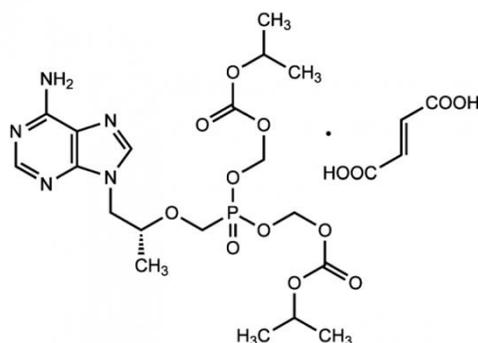
5 Prophylaxie « préexposition » par TRUVADA® chez les patients à haut risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) — étude IPERGAY

L'étude IPERGAY publiée dans le *New England Journal of Medicine* — avec la participation active de l'association AIDES en France, de l'organisme communautaire RÉZO au Canada, de l'Agence nationale de Recherche ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida — HIV Hépatites) et d'Unités de recherche, ainsi que du SC 10 de l'Inserm — rapporte le très haut niveau d'efficacité d'une stratégie de prévention d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) très exposés au risque de cette infection (rapports non protégés). Pris juste avant et après un acte sexuel, ce traitement diminue de 86 % le risque d'être infecté par le VIH. Les effets secondaires rapportés ont été d'ordre intestinal et rénal.

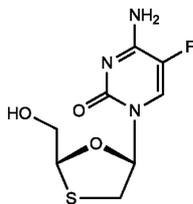
Ainsi, la France est le premier pays européen (depuis le 4 janvier 2016) à autoriser l'accès à la prophylaxie préexposition (PrEP, pour *preexposure prophylaxis*, en anglais). Le traitement proposé — qui ne doit pas faire oublier le port du préservatif — est la prise de comprimés pelliculés, avant et après les relations sexuelles, comprimés comprenant une association fixe de deux médicaments antirétroviraux (nom de spécialité TRUVADA®) :

- le **fumarate de ténofovir disoproxil** (VIREAD®), de la classe des analogues nucléosidiques, inhibiteur de la transcriptase inverse
[cf. [http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ténofovir_disoproxil_\(fumarate_de\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ténofovir_disoproxil_(fumarate_de))];
- l'**emtricitabine** (EMTRIVA®), de la classe des analogues nucléosidiques, inhibiteur sélectif de la transcriptase inverse du VIH-1 par compétition avec le substrat désoxyribonucléotidique naturel et, après incorporation dans l'ADN, par un effet terminateur de chaîne
[cf. <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Emtricitabine>].

Les médecins hospitaliers peuvent officiellement prescrire TRUVADA® en prévention d'une infection par le VIH. Déjà, de nombreux hôpitaux proposent aux personnes à haut risque une consultation dédiée. L'association AIDES les a rassemblés en une carte, mise à jour régulièrement
[cf. <https://www.google.com/maps/d/viewer?mid=zFsAED3O6wpA.kic1yrCufRgc>].



fumarate de ténofovir disoproxil



emtricitabine

Sources :

1. Molina J, *et al.* On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-infection, *N Engl J Med* 2015; 373:2237–2246, DOI:10.1056/NEJMoa1506273
2. <http://www.truvada.com/>
3. Dictionnaire électronique des Sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Académie nationale de Pharmacie (dictionnaire.acadpharm.org)

6. CDX2 : un nouveau marqueur pronostic du cancer primaire du côlon

Le cancer primaire du côlon (CpC) est une tumeur maligne de diagnostic souvent tardif. Il est en première intention éradiqué par colectomie du tissu atteint, mais son risque de récurrence est grand. Une chimiothérapie adjuvante est prescrite selon des critères ne pouvant pas être standardisés, car trop opérateur-dépendants, d'où l'intérêt de pouvoir disposer d'un critère de jugement robuste, facilement disponible et standardisé.

À cette fin, deux gènes, *CDX2* codant un facteur de transcription et *ALCAM* codant une molécule d'adhésion de leucocytes activés ont été ciblés. L'étude, par bio-informatique, de leur expression génique, archivée dans des dossiers de patients atteints de CpC, a été réalisée à partir des banques de données de divers instituts du cancer américains. L'expression de ces gènes chez les patients CpC, aux stades II et III de la classification TNM¹, récidivant à 5 ans a été comparée à celle, d'une part, de sujets CpC stade II-III sans récurrence à 5 ans et, d'autre part, à celle de sujets sains. Le lien statistique *CDX2*-négatif — *ALCAM*-positif a alors été criblé (logiciel BooleanNet). Les auteurs ont validé, à partir de 4 536 dossiers, l'expression génique négative de *CDX2* comme marqueur indépendant d'une tumeur récidivant à cinq ans. Ils en concluent que ce biomarqueur indépendant, observé dans une étude rétrospective, devrait maintenant être validé et standardisé dans des essais cliniques randomisés, couplés au séquençage génomique de la tumeur. Cet article de haute qualité méthodologique et scientifique a exploité, grâce à des protocoles bio-informatiques et statistiques, une masse considérable de données en génomique, métabolomique et protéomique, de patients atteints de CpC. Outre l'intérêt d'identifier le bon biomarqueur pour guider la bonne prescription, chez le bon patient, il illustre une fois de plus les bénéfices d'une médecine de précision.

Source : Delarba P *et al.* *CDX2* as a prognostic biomarker in stage II and III colon cancer. *New Eng J Med.*, 374; 3: 211–222.

7. Des greffes de cellules souches pour traiter les troubles sévères de l'érection.

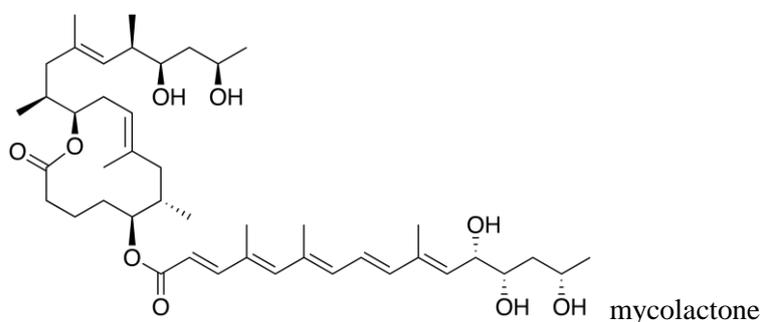
Après une chirurgie mutilante pratiquée dans le cadre d'une prostatectomie consistant à retirer la glande, mais aussi les vaisseaux et les nerfs impliqués dans l'érection et situés à proximité de la prostate, douze patients ont reçu une autogreffe péniennne unique de cellules souches indifférenciées et capables d'engendrer des cellules spécialisées — provenant de leur propre moelle osseuse prélevée au niveau de leur hanche. Ces patients souffraient de troubles très sévères de l'érection, jugés irréversibles au moment de la découverte de leur cancer de la prostate. Six mois après cette greffe, ils ont constaté des améliorations importantes dans la qualité de leurs rapports sexuels, de l'érection et de la rigidité du pénis. L'amélioration des scores sexuels n'a pas été passagère. Elle s'est maintenue un an après la greffe, même si certains patients continuaient à utiliser un traitement lors des rapports. Tels sont les premiers résultats prometteurs de cette nouvelle thérapie cellulaire réalisée par une équipe d'urologie de l'hôpital Henri Mondor de Créteil et qui sera publiée prochainement dans la revue *European Urology*. Si les résultats de cette

étude sont confirmés par d'autres essais cliniques, cette thérapie cellulaire pénienne pourrait s'appliquer au traitement d'autres formes de troubles érectiles moins sévères, notamment chez les diabétiques dont un patient sur deux est atteint de telles dysfonctions.

Source: Yiou R *et al.* safety of intracavernous bone marrow-mononuclear cells for post radical prostatectomy erectile dysfunction : an open dose-escalation pilot study. *Eur Urology*, 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.026.

8. La mycolactone, une toxine aux propriétés antalgiques

L'ulcère de Buruli est une infection à *Mycobacterium ulcerans* (la troisième mycobactériose après la tuberculose et la lèpre, dans le monde). Cette maladie tropicale, qui touche principalement les enfants, provoque des lésions ulcéraives cutanées qui, malgré leur étendue, sont peu douloureuses aux premiers stades de la maladie. Les équipes de Priscille Brodin (Inserm U1019, CNRS UMR8204, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille) et Laurent Marsollier (Inserm UMR892, CNRS UMR6229, Université d'Angers et Centre de Recherche en Cancérologie de Nantes) se sont penchés sur le mécanisme qui rend ces lésions indolores, et que l'on pensait liées à la destruction locale des tissus nerveux. Or, injectant à des souris la mycolactone, une toxine sécrétée par le bacille et qui est justement responsable de la destruction du tissu cutané, ces chercheurs ont montré que c'était précisément cette toxine qui inhibait la douleur sans que les nerfs soient touchés. La dégénérescence nerveuse ne survenait qu'à un stade plus avancé de la maladie.



Le mécanisme d'action de la toxine a été identifié : via des récepteurs AT₂ de l'angiotensine, elle induit une hyperpolarisation des cellules nerveuses, qui limite la transmission de l'influx véhiculant le message douloureux, au niveau local. Il s'agit donc d'un mécanisme d'action pharmacologique tout à fait original, qui vient aussi d'être identifié chez des patients atteints d'herpès, et qui ouvre la voie à la mise au point de nouveaux candidats médicaments antalgiques, ce dont la pharmacopée a un grand besoin.

Source : Marion E, *et al.* Mycobacterial toxin induces analgesia in Buruli ulcer by targeting the angiotensin pathways. *Cell* 2014, 157(7):1565–76. doi:10.1016/j.cell.2014.04.040

Santé & Environnement

9. La prolifération des nouvelles drogues de synthèse

Récemment, l'Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT) tirait la sonnette d'alarme à propos des nouvelles drogues qu'il nomme **nouvelles substances psychoactives** (NSP) pour bien indiquer leur cible. Le nombre de ces NSP apparues sur le marché ne cesse de progresser, il s'agit d'un phénomène préoccupant et d'une source d'inquiétude croissante. En effet, entre 2005 et début 2015, l'Union européenne (UE) en a répertorié plus de 450. Plus inquiétant et fait nouveau, cette augmentation a connu une très forte accélération au cours des dernières années. Ainsi, l'UE en a identifié respectivement 13, 41, 73 et 101 en 2008, 2010, 2012 et 2014. En 2014, leur nombre a augmenté de 25 % par rapport à 2013. La France n'échappe pas à ce phénomène, avec 56 nouvelles drogues présentes sur le marché national en 2014 — une par semaine — soit une augmentation de 50 % par rapport à 2013 !

Quelles sont ces nouvelles drogues ou NSP ?

Elles appartiennent principalement à trois familles chimiques : les cannabinoïdes de synthèse, les cathinones et les phényléthylamines.

Quels sont leurs principaux effets et pourquoi ont-elles du succès ?

Les principes actifs de ces NSP, très prisées, exercent des effets stimulants sur le système nerveux central, des effets euphorisants, ou hallucinogènes, voire les deux. On constate une demande accrue de consommateurs à la recherche de sensations toujours plus fortes et, simultanément, que des chimistes véreux répondent à ces sollicitations. De plus, il est possible d'acquérir, en toute légalité, sans risque pour l'acheteur, ces produits « inconnus » que la réglementation n'a pas encore classés dans la catégorie des drogues et, alors, d'éviter toute poursuite en cas de saisie. Enfin, contrairement aux drogues traditionnelles, leur consommation échappe aux dépistages biologiques traditionnels réalisés dans la salive ou les urines, ceux-ci étant totalement inopérants.

D'où viennent-elles et comment sont-elles commercialisées ?

Les noyaux de ces NSP sont synthétisés le plus souvent en Chine ou en Inde, et la synthèse du produit final est réalisée dans des laboratoires clandestins en Europe. Il est extrêmement facile d'en commander sur le réseau internet et de se faire livrer à domicile par la poste. C'est un marché très lucratif, à l'abri de tout contrôle, qui constitue l'activité principale de la criminalité organisée. Face à cette situation très préoccupante, l'UE a créé des structures de surveillance pour suivre, analyser et maîtriser cet afflux, dont les conséquences pourraient être désastreuses s'il n'était pas contenu. À cela s'ajoute un nouveau défi, celui du cybermarché noir ou « darknet », marché qui échappe à tout contrôle, car les transactions sont anonymes.

Quels sont leurs dangers ?

Ces NSP sont plus puissantes et beaucoup plus toxiques, mais aussi plus addictogènes que les drogues traditionnelles, menaçant même parfois le pronostic vital. Elles représentent un véritable danger pour la santé : défenestrations, automutilations consécutives aux hallucinations, infarctus du myocarde... La surdose reste la principale cause de décès chez les usagers de ces drogues. On en dénombre 6 100 dans l'UE, en 2013. Si l'héroïne est présente dans la majorité des surdoses mortelles signalées, souvent en combinaison avec d'autres substances, dans certains pays, en Hongrie par exemple, ces NSP sont responsables d'environ 50 % des décès dus aux drogues, en 2013.

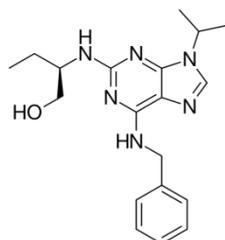
Sources :

1. Rapport européen sur les drogues, tendances et évolutions, Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT), 2015.
2. Nouveaux produits de synthèse identifiés en France depuis 2000. Note d'information SINTES, Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT), 2015.

« Biotechs » dans le domaine de la santé

10 MANROS THERAPEUTICS

Dans quelques jours, *Manros Therapeutics*, dont les travaux s'appuient sur des molécules dérivées d'organismes marins comme les étoiles de mer ou les éponges, va franchir une étape importante. La (*R*)-roscovitine (du nom de la ville de Roscoff, où elle fut découverte par Laurent Meijer et son équipe), son produit phare, va être testée en janvier 2016, pour la première fois chez des patients atteints de la mucoviscidose à l'hôpital de la Cavale Blanche, à Brest. Objectif du traitement : redonner de l'appétit à des cellules tueuses de bactéries. Il s'agit de freiner ainsi les infections et de ralentir l'apparition de souches résistantes. Ce produit restaure les capacités bactéricides des macrophages, des cellules qui circulent dans les poumons. La (*R*)-roscovitine (ou CYC202 ou séliciclib) est un inhibiteur de cyclines dépendantes de kinases, les CDK2, CDK7 et CDK9. C'est un produit chimique de synthèse capable de bloquer les mécanismes de la division cellulaire. Le criblage des dérivés de la (*R*)-roscovitine s'est déroulé en étroite collaboration avec le Laboratoire de chimie d'Hervé Galons, membre de l'Académie nationale de Pharmacie.



séliciclib ou (*R*)-roscovitine

Des études précliniques menées en France et aux États-Unis conduisent à penser que la (*R*)-roscovitine pourrait constituer un traitement efficace dans la mucoviscidose qui touche près de 70 000 personnes dans le monde et 7 000 en France. La (*R*)-roscovitine pourrait à la fois : (i) « corriger », en partie, la principale mutation génétique responsable de la mucoviscidose (réadressage du F508del-CFTR, acronyme pour délétion de trois paires de bases sur le chromosome 7 responsable de la perte de phénylalanine (F) en position 508 de la protéine CFTR) ; (ii) renforcer les capacités bactéricides des patients atteints de mucoviscidose, pour les aider à lutter contre les infections chroniques dont ils sont l'objet ; (iii) agir comme un agent anti-inflammatoire, et (iv) avoir un effet analgésique vis-à-vis des douleurs chroniques associées à la mucoviscidose.

L'étude clinique, qui commencera début 2016, doit inclure 36 patients adultes atteints de la mucoviscidose, qui recevront différentes doses de traitement pendant près d'un mois. Neuf centres hospitaliers spécialisés dans la mucoviscidose seront impliqués dans cette étude à Lille, Lyon, Montpellier, Nantes, Paris, Rennes, Roscoff, Suresnes et Toulouse. Les premiers résultats sont attendus fin 2016.

11 HEMARINA

L'Hemo2Life, le premier produit développé par une « *start-up* » morlaisienne, va passer, en janvier 2016, au stade des essais chez l'Homme. C'est un transporteur d'oxygène capable de mieux préserver les organes en attente de greffe. Les essais cliniques seront menés conjointement dans six centres de transplantation rénale, dont celui de Brest, avec 60 patients. Ce sera la première fois que l'hémoglobine du ver arénicole, ce ver prodige dont Franck Zal (qui a construit sa reconnaissance scientifique sur son expertise dans le domaine des pigments respiratoires des invertébrés) a découvert les propriétés extraordinaires, sera testée sur les organes humains.

Sur l'île de Noirmoutier (Vendée), HEMARINA S. A. a lancé, en 2014, son projet « Polyfarm », première ferme d'élevage de vers marins en France. Dans des bassins extérieurs, remplis d'eau et de sable, HEMARINA S. A. produit, chaque année, entre 20 et 30 tonnes d'arénicoles, ces vers qui font des petits tortillons de sable sur nos plages. La raison en est que leur hémoglobine a un pouvoir oxygénant qui est cinquante fois plus important que le nôtre et est compatible avec tous les groupes sanguins.

Ce projet a reçu le premier Prix du concours Technologie médicale innovante, en juin 2015.

Société de biotechnologie, HEMARINA S. A. a été cofondée, en 2007, par Franck Zal. Installée à Morlaix, HEMARINA S. A. totalise plus de 10 brevets internationaux et plusieurs Prix de l'innovation. Son activité est internationale : États-Unis, Chine, Amérique du Sud...

12 PHERECYDES PHARMA

Deux études sont actuellement menées avec la « *start-up* » Pherecydes Pharma. À Clamart, une équipe de l'hôpital Percy teste la phagothérapie dans des infections cutanées chez les grands brûlés. Un projet multicentrique (France, Belgique, Suisse), doté de 5 millions d'euros, financé par la Commission européenne, et nommé Phagoburn. L'autre étude, appelée Phosa, a pour objectif, en collaboration avec la « *start-up* » Clean Cells, à Nantes, de préparer des solutions de phages spécifiques aux infections ostéo-articulaires à staphylocoques, qui seront notamment testées à l'hôpital de Villeneuve-Saint-Georges. Enfin, au CHU de Nîmes, vont être testés des phages pour traiter le pied diabétique (projet PhagoPied).

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n°35 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Michel Guillon, Jean Féger, Jean Pierre Goullé, François Trivin, Liliane Grangeot-Kéros.