



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° 37

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. **Éliminer les cellules sénescentes : une nouvelle cible pour prolonger l'espérance de vie ? (F)**
2. **Le CEA, le CNRS et l'Inserm dans le Top 10 mondial des organismes publics de recherche en termes d'innovations (C)**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

3. **La dapavirine en anneau vaginal pour la prévention de l'infection par HIV-1 (C)**
4. **Un nouveau membre dans la famille « pharmaceutique » (C)**
5. **La testostérone chez les hommes âgés (C)**
6. **Favipiravir et Ebola : les résultats de l'essai JIKI (C)**
7. **Développement possible d'un contraceptif oral masculin ? (F)**
8. **Le paradoxe de la pioglitazone (C)**
9. **Maladie de Parkinson, neuroprotection et hypocholestérolémiants (F)**

Santé & Environnement

10. **Corrélation entre pollution atmosphérique et mortalité à Paris**

« Biotechs » dans le domaine de la santé

11. **VALNEVA**

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

1. **Éliminer les cellules sénescentes : une nouvelle cible pour prolonger l'espérance de vie ?**

Une cellule sénescente est, par définition, une cellule qui n'est pas morte, mais qui ne se divise plus. D'un sens ce processus biologique est bénéfique, car il participe au développement embryonnaire, ou à la cicatrisation, et surtout

parce qu'il s'opposerait au cancer. D'un autre côté, la sénescence favorise le vieillissement. Voilà donc pourquoi les chercheurs essaient depuis des années de comprendre la biologie de ces cellules... dans le secret espoir de s'en débarrasser pour prolonger l'espérance de vie !

Or, l'équipe du Pr Jan van Deursen (Université de Rochester, États-Unis) vient de publier dans la revue *Nature* une étude dans laquelle ils ont pu prolonger de 30 % l'espérance de vie moyenne de souris en nettoyant leur organisme des cellules sénescents. Ces souris génétiquement modifiées (OGM) avaient la particularité de posséder au sein des cellules sénescents une enzyme dont on peut déclencher l'activité à tout moment de la vie de la souris par administration exogène d'un catalyseur ou d'un médicament (modèle OGM dit « conditionnel »). À mi-vie de ces souris (qui vieillissaient jusque-là au même rythme que leurs homologues sauvages), l'activation de cette enzyme a permis d'éliminer sélectivement les cellules sénescents présentes en réactivant leur programme d'apoptose et, du même coup, de prolonger d'un bon tiers leur espérance de vie par rapport aux souris témoins. De plus, ce n'était pas seulement la vie qui était allongée, mais aussi la jeunesse ! À 22 mois, les souris traitées apparaissaient en meilleure santé, leur activité comme leur capacité exploratoire étaient mieux préservées et elles souffraient moins de cataractes. Elles étaient également moins touchées par les pathologies cardiaques, rénales ou grasses, typiques du vieillissement. Enfin, le déclenchement des cancers était retardé (alors que les cellules sénescents étaient supposées, jusqu'alors, prévenir les cancers). Seule, la capacité de cicatrisation des souris était clairement ralentie. De même, sans que l'on sache pourquoi, les cellules sénescents n'ont pas été éliminées de certains organes essentiels comme le foie ou le côlon.

D'un point de vue fondamental cette découverte montre que « ... *la jeunesse, le vieillissement et la durée de vie ne dépendent pas uniquement du passage du temps, mais de processus actifs, dans le corps et dans son environnement...* » selon Jean-Claude Ameisen, Président du comité national consultatif d'éthique. Presque tout est encore à découvrir sur les mécanismes fondamentaux du vieillissement et l'on est encore très loin de mettre au point le remède miracle de l'éternelle jeunesse. Et, même si ce remède existait, comment ferait-on pour le valider sur le plan clinique en conduisant par exemple des essais pendant 30 ou 40 ans sur des personnes jeunes et en bonne santé avec le risque d'effets secondaires importants ?... Et quelle injustice pour les volontaires recevant le placebo !

Source : Baker DJ, *et al.* Naturally occurring p16^{ink4a} - positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*, 2016 (Feb3), DOI:10.1038/nature 16932.

2. Le CEA, le CNRS et l'Inserm dans le Top 10 mondial des organismes publics de recherche en termes d'innovations.

Ce classement, établi par Thomson Reuters, porte sur « les 25 institutions publiques qui contribuent le plus à faire progresser la science et la technologie dans le monde ». Le CEA est leader de ce palmarès, le CNRS 5^e et l'Inserm 10^e organisme mondial. Cocorico !

Ce palmarès se fonde sur la base de données des plates-formes de Thomson Reuters au cours des 8 dernières années. Les 25 premières organisations publiques listées sont classées en fonction de 10 critères dont le nombre total de publications recensées, le pourcentage de publications incluant un coauteur au moins affilié à une entité privée, le volume de brevets enregistrés auprès de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (WIPO, pour *World Intellectual Property Organization*), le taux de « succès » des brevets (leur taux d'applications), le pourcentage de dépôt de brevets couvrant à la fois les États-Unis, l'Europe et le Japon, ou le taux de citations de brevets (*Patent Citation Index*).

À noter : la *Fraunhofer* (Allemagne) se classe 2^e, l'Agence des sciences et technologies du Japon 3^e, et les *Health & Human Services* (HHS), la filiale des NIH et du CDC américains responsable des aspects de propriété industrielle, se classent 4^{es}. L'Institut Pasteur est 17^e.

Source : <http://www.reuters.com/article/us-innovation-rankings-idUSKCN0WA2A5>

Innovations scientifiques et thérapeutiques

3. La dapavirine en anneau vaginal pour la prévention de l'infection par HIV-1

On sait que les médicaments utilisés de manière prophylactique peuvent prévenir les infections par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 ou VIH-1 (en anglais HIV-1, pour *Human Immunodeficiency Virus type 1*), mais les essais cliniques menés chez des femmes africaines montrent que l'incidence de l'infection ne baisse pas,

entre autres, à cause d'une faible adhérence au traitement. Dans ce contexte, il a été suggéré que l'emploi de systèmes d'administration à longue durée d'action, tels qu'un anneau vaginal, pouvait être plus efficace.

Un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle contre placebo, a été mené dans ce but chez 2629 femmes (de 18 à 45 ans), africaines (Malawi, Afrique du Sud, Uganda, Zimbabwe), en incluant la dapavirine (un inhibiteur non nucléosidique de transcriptase reverse de VIH-1) dans un anneau vaginal remplacé chaque mois. Sur les 168 cas d'infection VIH-1 recensés, 71 l'ont été dans le groupe « dapavirine », et 97 dans le groupe placebo (réduction de 27 % de l'infection correspondant à une incidence respective de 3,3 % *versus* 4,5 % de personnes atteintes). En excluant deux sites pour lesquels l'observance du traitement avait été insuffisante, la réduction de l'infection par VIH-1 dans le groupe « dapavirine » passait à 37 % par rapport au groupe placebo. L'analyse *post-hoc* a montré que les femmes âgées de plus de 21 ans étaient celles qui présentaient le meilleur taux de prévention, du fait d'une meilleure adhérence au traitement. Par contre, le taux d'effets indésirables et de résistance au traitement antirétroviral parmi les femmes atteintes de l'infection par VIH-1 était le même dans les deux groupes.

Cette étude financée par les *National Institutes of Health* (essais NCT01617096) et publiée dans le *New England Journal of Medicine*, montre que la pose mensuelle d'un anneau vaginal de dapavirine réduit significativement, et de manière préventive, le risque d'infection par le virus VIH-1 chez les femmes africaines, à condition de respecter scrupuleusement l'adhérence au traitement.

Source : Baeten JM, *et al.* Use of a vaginal ring containing dapavirine for HIV-1 prevention in women. *New Engl J Med*, 2016 (Feb 22). DOI : 10.1056/NEJMoal1506110.

4. Un nouveau membre dans la famille « pharmaceutique ».

Alexion Pharmaceuticals (Connecticut, É.-U.) vient de recevoir, le 8 décembre dernier, l'approbation par la FDA pour son médicament KANUMA™. Il s'agit d'une enzyme recombinante (la sébélipase alpha ; *cf.* http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Sébélipase_alfa) qui est récoltée par purification du blanc d'œufs pondus par des poules transgéniques (*Gallus gallus*). C'est la première fois que ce système d'expression conduit à un médicament approuvé par une agence d'enregistrement. Il est destiné à traiter deux formes de déficit en lipase acide lysosomale, dont une se concrétise par une pathologie sévère, la maladie de Wolman. Cette méthode de production présente plusieurs avantages par rapport aux autres méthodes de production non conventionnelles de protéines recombinantes. D'une part, le blanc d'œuf ne contient pas les protéases qui contaminent les extraits venant des autres méthodes. D'autre part, la capacité de production apparaît plus flexible et moins contraignante que la production dans le lait d'animaux transgéniques (lapin, chèvre), déjà utilisés pour d'autres médicaments enregistrés. Toutefois, il convient de noter que le système de production de choix reste à ce jour la culture de cellules de mammifères qui a fait l'objet d'investissements en recherche et développement importants au cours des dernières décennies. Note du rédacteur : « *pharmaceutical* », pour le mot anglais « *farm* », la ferme (avec les poules).

Source : Cormac S. FDA approves 'pharmaceutical' drug from transgenic chickens. *Nature Biotechnology* 2016, Vol 34/2, 117-119.

5. La testostérone chez les hommes âgés.

Comme chacun le sait, la testostéronémie décroît en vieillissant chez l'homme, mais nul n'a encore essayé de voir ce qu'il en adviendrait si l'on élevait « pharmacologiquement » son niveau. C'est ce qui a été recherché dans trois essais cliniques, dont le critère principal était la même (*Sexual Function Trial*, *Physical Function Trial* et *Vitality Trial*) menés chez 790 hommes âgés d'au moins de 65 ans, dont la testostéronémie était inférieure à 275 ng/L et présentant des symptômes d'hypoandrogénisme. Ils ont reçu pendant un an, soit un placebo, soit de la testostérone administrée sous forme de gel.

Le niveau sérique moyen de testostérone atteint chez les hommes ayant reçu le gel correspondant était proche de celui retrouvé dans une population d'une tranche d'âge allant de 19 à 40 ans. À cette testostéronémie accrue était associée, de manière significative, une augmentation de l'activité sexuelle, du désir sexuel et une amélioration de la fonction érectile par rapport au groupe ayant reçu le placebo (évaluation selon le *Psychosexual Daily Questionnaire*). Par contre, dans l'essai *Physical Function Trial*, il n'y a pas eu d'amélioration significative des performances physiques (augmentation d'au moins 50 m sur une épreuve de marche de 6 minutes) des patients traités par rapport au groupe placebo, alors que ce critère devenait significatif (20,5 % des hommes ayant reçu de la testostérone *versus* 12,6 % chez ceux ayant reçu le placebo), si l'on globalisait tous les patients traités dans les trois essais. Alors que les effets secondaires rapportés étaient similaires dans les deux groupes, les patients traités par la

testostérone ont mentionné qu'ils étaient de meilleure humeur et présentaient un état dépressif moindre que les patients ayant reçu le placebo.

Ces résultats seraient encourageants si l'étude n'avait pas été aussi brève (1 an), en particulier pour mettre en évidence d'autres effets « collatéraux » de la testostérone, notamment aux plans cardiovasculaire et oncologique. Notons aussi que l'avis des partenaires n'a pas été collecté...

Source: Snyder PJ *et al.* effects of testosterone treatment in older men. *New England J Med.* 2016, 374: 611–624. DOI : 10.1056/NEJMOa506119.

6. Favipiravir et Ebola : les résultats de l'essai JIKI.

Les conclusions définitives de l'essai clinique JIKI visant à tester l'efficacité du favipiravir (*cf.* <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Favipiravir>), un médicament antiviral développé pour le traitement des formes sévères de la grippe, pour réduire la mortalité chez les personnes infectées par le virus Ebola en Guinée viennent d'être publiées dans *PLoS Medicine*. Si les conclusions sont nuancées, elles ont néanmoins permis de rassembler des données et des repères qui permettront aux chercheurs de baser leurs futurs essais sur des hypothèses et critères robustes.

En septembre 2014, pendant le pic épidémique, et alors qu'aucun traitement spécifique n'avait prouvé son efficacité, l'Organisation mondiale de la Santé a diffusé une liste réduite de médicaments appropriés, dont le favipiravir, pour les études sur la maladie à virus Ebola. Une équipe internationale de chercheurs placés sous la direction du Pr Denis Malvy a réalisé une étude appelée JIKI (« espoir » en langue Malinke) en Guinée. L'étude avait pour but de tester la faisabilité et l'acceptabilité d'un essai réalisé en urgence dans le contexte de cette grande épidémie et de recueillir des données préliminaires sur l'innocuité et l'efficacité du favipiravir dans la diminution de la mortalité et de la charge virale chez des patients atteints par ce virus. En raison des circonstances exceptionnelles de cette épidémie, l'étude était un essai pilote, de preuve de concept, non randomisé, multicentrique, avec un groupe de comparaison, dit « historique », dans lequel les 126 participants ont reçu du favipiravir en plus du standard des soins de base.

D'après les résultats de l'étude, il est peu probable qu'une monothérapie de favipiravir soit efficace chez les patients présentant une virémie très élevée, mais la molécule mérite de continuer à être évaluée chez les patients présentant une virémie intermédiaire. Cette conclusion se base sur deux résultats, les taux de mortalité observés et la dynamique de la charge d'ARN EBOV sous traitement.

Chez les patients présentant une virémie très élevée, la mortalité était de 7 % supérieure à la valeur d'avant l'essai et les charges virales n'ont pas diminué. Ceci suggère qu'il est peu probable qu'un futur essai démontre un bénéfice du favipiravir chez ces patients.

Chez les patients présentant une virémie moins élevée, la mortalité était de 33 % inférieure à la valeur d'avant l'essai et la virémie a diminué rapidement sous traitement. L'essai était non randomisé et l'intervalle de confiance à 95 % de la mortalité incluait la valeur d'avant l'essai. Par conséquent, ce résultat ne prouve pas que le favipiravir ait été efficace chez ces patients, mais il indique que la question reste ouverte, et il donne des indications sur la manière de mieux l'aborder à l'avenir.

Source : Sissoko D, *et al.* Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease – the JIKI trial: a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016, 3(3):e1001967. doi:10.1371/journal.pmed.1001967. eCollection 2016 Mar.

7. Développement possible d'un contraceptif oral masculin ?

Les inhibiteurs de la calcineurine, comme la cyclosporine A et le tacrolimus (nom de code FK 506), sont utilisés comme immunosuppresseurs, mais l'on sait aussi qu'ils présentent un effet délétère sur la fertilité masculine.

Les testicules de souris contiennent une calcineurine somatique, mais aussi une calcineurine spermatozoïde-spécifique qui se différencie par une sous-unité catalytique (PPP3CC) et une sous-unité régulatrice (PPP3R2). Or, les souris mâles présentant un déficit génétique de ces sous-unités sont infertiles du fait d'une réduction de mobilité de leurs spermatozoïdes, due à une rigidité de la pièce intermédiaire des flagelles. Chez la souris mâle normale, le traitement par la cyclosporine A ou le tacrolimus entraîne un déficit de mobilité des spermatozoïdes et l'infertilité apparaît après 4 à 5 jours de traitement et disparaît 7 jours après son arrêt.

Comme la calcineurine des spermatozoïdes humains présente les mêmes sous-unités PPP3CC et PPP3R2 que chez la souris mâle, une possibilité de développement de contraceptif masculin semble donc envisageable.

Source : Miyata H, *et al.* Sperm calcineurin inhibition prevents mouse fertility with implication for male contraceptive. *Science* (sciencemag.com), 2015; 350 (issue 6259-23 october): 442-4.

8. Le paradoxe de la pioglitazone

La pioglitazone [cf. [http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pioglitazone_\(chlorhydrate_de\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pioglitazone_(chlorhydrate_de))], antidiabétique oral agissant par augmentation de la sensibilité des adipocytes à l'insuline (c'est un agoniste du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes de type γ (PPAR γ , pour *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) a été retiré du marché en France, notamment pour son implication potentielle dans les cancers de la vessie. Il vient pourtant de faire l'objet d'une publication majeure dans le *New England Journal of Medicine*.

Cet article relate les résultats d'un essai clinique mené chez 3876 malades, non diabétiques, mais résistants à l'insuline (index HOMA-IR > 3) et ayant eu récemment un accident vasculaire cérébral d'origine ischémique (AVC) ou un accident ischémique transitoire (AIT). Randomisés en double aveugle, contre placebo, la moitié des malades ont reçu de la pioglitazone à la dose quotidienne de 45 mg pendant 4,8 ans. Au final, le risque d'AVC (fatal ou non) et d'infarctus du myocarde s'est révélé être significativement inférieur dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (9 % *versus* 11,8 %), tout comme le risque de développer un diabète (3,8 % *versus* 7,7 %). Par contre, la prise de poids, tout comme le risque de développer un œdème ou une fracture était plus important dans le groupe « pioglitazone » que dans le groupe placebo.

Ce résultat doit-il relancer la réflexion sur le bien-fondé, ou pas, du retrait de cette molécule qui, lors de son lancement, était considérée comme une réelle innovation thérapeutique ? En tout cas, cet essai démontre, s'il en était besoin, que la nature de la cible thérapeutique visée pour toute molécule dite « innovante » est essentielle, car elle peut aboutir à des conclusions radicalement différentes selon l'objectif clinique primaire ciblé.

Source : Kernan WN, *et al.* Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2016; 374 : 1321-1331. DOI : 10.1056/NEJMoa1506930.

9. Maladie de Parkinson, neuroprotection et hypocholestérolémiants

La place à donner aux hypocholestérolémiants dans la thérapeutique de la maladie de Parkinson est évoquée de temps à autre, en particulier dans des études épidémiologiques faisant état d'un moindre risque d'apparition de cette maladie chez des sujets traités avec des statines lipophiles. La publication quasi simultanée de deux articles ravive l'attention sur ce sujet.

En premier, M.Schmitt *et al.* observent un accroissement de la capacité de transmission neuronale, une élévation de la dopamine dans la fente synaptique et une réduction de la présence intracytosolique de dopamine et de ses métabolites sous l'effet des statines. La diminution du cholestérol pourrait agir sur l'internalisation du transporteur membranaire de dopamine.

Quant à la prévention de la dégénérescence des neurones dopaminergiques, elle a été étudiée par D-B Santos *et al.* dans le modèle « souris intoxiquée par la neurotoxine 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine ou MPTP », en utilisant le succinobucol, molécule aux propriétés hypocholestérolémiantes, sans être une statine. L'évaluation de l'effet protecteur repose sur des tests comportementaux concernant des symptômes pré moteurs. Les auteurs montrent que le succinobucol n'agit pas sur le processus primaire [métabolisation du MPTP en une substance toxique, le 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP⁺) par l'enzyme monoamine-oxydase B des cellules gliales]. Par contre, la protection des neurones dopaminergiques est attribuée à un effet anti-inflammatoire, attesté par une diminution de l'astrogliose nigrale et l'expression d'interleukine-6 au niveau striatal, deux témoins du processus dégénératif induit par le MPTP. Or, le succinobucol est crédité de capacités anti-inflammatoires s'ajoutant à son activité hypocholestérolémiante.

Ces résultats relancent recherche et discussion sur le sujet. La relation entre capacité de neuroprotection des hypocholestérolémiants est-elle spécifiquement reliée à cette propriété ? Cette possibilité d'un mécanisme indépendant de l'effet sur le taux de cholestérol est mentionnée dans la conclusion d'une revue récente de Ling et Tejada-Sim.

Sources : Schmitt M *et al.* Harnessing the trophic and modulatory potential of statins in a dopaminergic cell line. *Synapse* 2016; 70:71–86.

Santos DB, *et al.* Succinobucol, a non-statin hypocholesterolemic drug, prevents premotor symptoms and nigrostriatal neurodegeneration in an experimental model of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol.* 2016; 53 : sous presse.

Santé & Environnement

10. Corrélation entre pollution atmosphérique et mortalité à Paris

Dans une étude parue dans la revue *PloS One*, des chercheurs ont analysé les causes de 79 107 décès survenus à Paris, chez les habitants de plus de 35 ans, entre 2004 et 2009. Leur objectif était d'explorer si une combinaison de caractéristiques de voisinage (profil socioéconomique et exposition quotidienne à la pollution) modifiait ou non le risque de mortalité lors des épisodes de pollution comme ceux que la France a connus au début de l'été 2015, lors de la canicule. Le choix de la ville de Paris ne s'est pas fait au hasard, puisque la capitale est caractérisée par des concentrations moyennes de pollution qui varient énormément selon les lieux, ainsi que par une variété de quartiers accueillant des populations aux profils socioéconomiques variés.

Il apparaît clairement que les habitations hébergeant les personnes les plus défavorisées sont principalement localisées à l'est et au nord de la ville, les catégories les moins défavorisées étant retrouvées dans le centre et la partie ouest de Paris. Les zones les plus polluées sont observées à proximité des grandes voies de trafic, le long du périphérique, de la Seine et dans le nord-ouest de Paris.

Les résultats de l'étude montrent que les variations, à court terme, de la pollution et de la mortalité sont globalement associées et qu'un réel excès de risque de décès est présent lors des pics de pollution. Les sujets résidant dans les territoires défavorisés sont plus vulnérables aux épisodes, même brefs, de pollution atmosphérique. Ils indiquent surtout que, si elle est exposée (comme d'autres) chroniquement à des niveaux élevés de dioxyde d'azote, cette population subit un risque encore plus élevé lors des pics de pollution.

Source : Deguen S, *et al.* Neighbourhood characteristics and long-term air pollution levels modify the association between the short-term nitrogen dioxide concentrations and all-cause mortality in Paris. *PloS One*, 2016 Mar 1;11(3):e0150875. doi:10.1371/journal.pone.0150875. eCollection 2016.

« Biotechs » dans le domaine de la santé

10 VALNEVA

Valneva est une société de biotechnologies européenne spécialisée dans les vaccins et les anticorps, fondée en 2013, par la fusion entre Intercell AG et Vivalis SA. En décembre 2014, cette société et la société britannique BliNK Therapeutics Ltd (« BliNK Therapeutics ») ont annoncé la création d'une société privée spécialisée dans la découverte d'anticorps monoclonaux innovants, basée à Lyon, ayant pour dénomination sociale BliNK Biomedical SAS. La nouvelle société, qui bénéficiera de la conjugaison de deux plateformes de découvertes d'anticorps déjà largement validées, IVV de BliNK Therapeutics Ltd et VIVA|Screen[®] de Valneva, a déjà sécurisé un premier tour de financement.

En février 2016, Valneva a signé un nouvel accord de R&D avec GlaxoSmithKline (GSK) pour le développement de vaccins contre la grippe produits sur sa lignée cellulaire EB66[®], un ensemble de lignées cellulaires dérivées de cellules souches embryonnaires de poulet et de canard.

En mars 2016, Valneva SE a signé un contrat de 42 millions de dollars avec le Département de la Défense américaine pour la fourniture de son vaccin contre l'encéphalite japonaise IXIARO[®].

Deux candidats vaccins sont à l'étude. Le développement du candidat vaccin de Valneva contre le *Pseudomonas aeruginosa* fait partie de l'alliance stratégique signée entre Valneva et Novartis en 2007, qui a récemment été transférée à GSK. L'essai d'efficacité de phase II/III, actuellement en cours, inclut un suivi du patient à 180 jours.

Le second candidat vaccin de Valneva cible la prévention de l'infection primaire symptomatique au *Clostridium difficile* (ICD). Le vaccin vise à produire une réponse immunitaire afin de neutraliser les effets des toxines A et B de *C. difficile*, considérés comme étant principalement à l'origine de l'IDC et qui est en passe de devenir la première cause d'infections nosocomiales, potentiellement mortelles, dans le monde. En novembre 2015, Valneva a annoncé des résultats positifs de Phase II pour son candidat vaccin prophylactique contre l'infection au *C. difficile*.

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n°37 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Marc Grognet, Jean-Loup Parier, Jean Féger.