



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° 36

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. « Thérapeutique fiction » : la reprogrammation de circuits cérébraux (F)

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Les inhibiteurs de tyrosine kinases — un bilan après quinze ans (C)
3. Les calpaïnes : une nouvelle cible pharmacologique contre les virus grippaux (F)
4. Pas de différence entre génériques d'un antiépileptique, la lamotrigine (C)
5. De nouvelles cibles pour la régénération axonale (F)
6. Le sucre serait plus hypnotique au coucher qu'au réveil (F)
7. Protéine ISG15 et infection bactérienne (F)
8. L'interleukine-2 : le remède de l'alopecie ? (C)
9. Un nouveau substitut du sucre, le kojibiose (P)

Santé & Environnement

10. Le taux d'apparition des nouveaux cas de démence semble diminuer (C)

« Biotechs » dans le domaine de la santé

11. ACTICOR BIOTECH

1. « Thérapeutique fiction » : la reprogrammation de circuits cérébraux

Le traitement des maladies neuropsychiatriques est marqué par l'absence de nouveaux médicaments. On peut se demander si le concept, classique en pharmacologie, d'une action via les récepteurs et éventuellement leurs voies de signalisation ne montre pas ses limites, sachant qu'un très grand nombre de circuits différents sont mis en jeu en utilisant finalement un répertoire limité de voies de transmissions, d'où la difficulté de trouver des molécules ayant une action sélective. En regard, l'emploi des électrochocs ou la stimulation cérébrale profonde font preuve d'une efficacité indiscutable pour des cas sévères, mais par un ou des mécanismes encore vraiment très mal connus.

Pour K. M. Tye (1), il faut changer de concept. On sait que des comportements anormaux peuvent être induits par modification phasique de l'activité de circuits neuronaux bien ciblés. Leur répétition peut-elle provoquer une expression durable de ces troubles ? Cette notion d'apprentissage est largement suspectée pour diverses pathologies psychiatriques et addictions. Pour ces dernières, Le Moal et Koob (2) ont introduit la notion « d'allostasie » : la prise répétée d'une substance d'addiction entraîne un déplacement des régulations vers un nouvel équilibre. Par exemple, l'exposition à l'une ou l'autre des substances addictives provoque un remaniement des récepteurs AMPA et NMDA de l'aire ventro-tegmentale en accroissant l'excitabilité synaptique (3). Inversement, pour effacer ce comportement anormal, il devrait être possible d'agir sur la plasticité synaptique par un processus de potentialisation et de dépression à long terme (4). Cela implique d'élargir la notion d'apprentissage hebbien, monosynaptique, en l'appliquant à toute une population de neurones. Pour atteindre ce but, il faudrait : – déterminer les modifications de sensibilité synaptique les plus efficaces ; – prévoir et vérifier les conséquences de cette action sur l'ensemble du circuit ; – trouver la technologie la plus appropriée, stimulation magnétique transcrânienne ou stimulation optogénétique dans le proche infrarouge. Enfin en admettant que toutes ces difficultés scientifiques et techniques soient levées, avec validation de l'efficacité thérapeutique d'une reprogrammation « cérébrale », une question éthique est pendante, celle d'une modification durable de la personnalité à la suite d'une telle intervention.

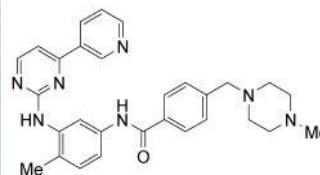
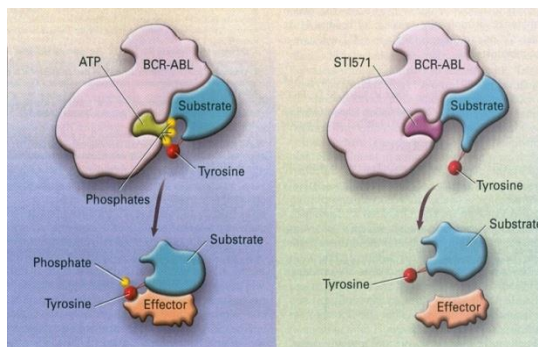
Sources:

1. Tye KM, Neural Circuit Reprogramming: A New Paradigm for Treating Neuropsychiatric Disease? *Neuron* 2014; 83: 2169–71.
2. George O, Le Moal M, Koob GF. Allostasis and Addiction: Role of the Dopamine and Corticotropin-Releasing Factor Systems. *Physiol Behav* 2012; 106: 58–64.
3. Lüscher C, Pascoli V, Creed M. Optogenetic dissection of neural circuitry: from synaptic causalities to blue prints for novel treatments of behavioral diseases. *Curr Op Neurobiol* 2015; 35: 90–100.
4. Nabavi S, *et al.* Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature* 2014; 511: 348–352.

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Les inhibiteurs de tyrosine kinases — un bilan après quinze ans

Depuis l'Autorisation de mise sur le marché de l'imatinib (code STI571) — approuvée par la *Food and Drug Administration* (États-Unis), en mai 2001 (voir la une du TIME magazine en date du 28 mai 2001) — c'est près d'une trentaine de « petites » molécules inhibitrices de la fonction tyrosine kinase (mais également de sérine – thréonine kinases) de nombreuses protéines impliquées dans la transmission des signaux cellulaires, depuis l'extérieur de la cellule jusqu'au noyau cellulaire, qui participent à l'essor de la médecine « de précision », au sein des thérapies dites « ciblées ».



Le mésylate d'imatinib a été inventé après un criblage basé sur la fonction tyrosine kinase de la protéine chimère BCR—Abl, codée par un gène porté par le chromosome de Philadelphie présent dans des cellules leucémiques (leucémie myéloïde chronique) résultant d'une translocation chromosomique t(9;22)(q34;q11). Durant la décade 2001-2010, ce ne sont pas moins de 9 inhibiteurs qui ont été mis sur le marché [le géfitinib en 2003 ; l'erlotinib en 2004 ; le sorafénib en 2005 ; le sunitinib et le dasatinib en 2006 ; le nilotinib en 2007 ; et le pazopanib en 2009], puis ce fut une nouvelle foison entre 2011 et 2015, avec 19 nouvelles molécules [le vandétanib, le vémurafénib, et le ruxolitinib en 2011 ; l'axitinib, le bosutinib, le régorafénib, le tofacitinib, le cabozantinib et le ponatinib en 2012 ; le tramétinib, le dabrafénib, l'afatinib et l'ibritinib en 2013 ; le céritinib, l'idélalisib, le nindétanib en 2014 ; le palociclib et le lenvatinib en 2015] ! On peut noter également l'arrivée de macrocycles dérivant de la rapamycine ou sirolimus (produit naturel obtenu par fermentation de certaines souches de *Streptomyces hygoscopicus*), initialement utilisée pour ses propriétés immunosuppressives. Sa cible, mTOR (« mammalian target of rapamycine » ; en français, cible de la rapamycine chez les mammifères), découverte en 1994, a été exploitée pour mettre sur le marché le temsirolimus (en 2007) et l'évérolimus (en 2009).

Contrairement à ce qui était initialement annoncé (sous la pression de la mercatique), ces inhibiteurs ne sont pas très sélectifs vis-à-vis des tyrosine – sérine – thréonines kinases : un inhibiteur peut interagir avec 5 ou 6 kinases avec des affinités différentes (c'est-à-dire avec des constantes de dissociation K_d inférieures à 1 nM et allant jusqu'à 10 mM). La liaison de l'inhibiteur avec la protéine n'est pas toujours le site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP), cofacteur de la kinase. Le kinome humain comprend environ 520 kinases, toutes n'ont pas fait l'objet de recherches spécifiques. Nul doute que le filon donnera encore quelques pépites pour l'industrie pharmaceutique au bénéfice des patients.

À ce jour, ce sont surtout les patients atteints de pathologies cancéreuses (hémopathies malignes et tumeurs solides) qui ont bénéficié de ce momentum. Ces progrès ont été spectaculaires pour certaines localisations (leucémies myéloïdes chroniques, mélanomes malins, cancers du poumon, du rein, du sein...), mais d'autres maladies bénéficient aussi de ces approches « ciblées », par exemple l'arthrite rhumatoïde avec le tofacitinib, la fibrose pulmonaire idiopathique avec le nindétanib. Et, de nombreux essais cliniques utilisent ces « petites » molécules dans les maladies du système nerveux central, les maladies cardiovasculaires, les complications du diabète...

Il ne faut pas oublier que ces médicaments sont biotransformés par les cytochromes P450 et donc susceptibles de subir des interactions médicamenteuses, et que l'observance doit être très stricte. Le pharmacien officinal doit donc jouer son rôle d'éducateur thérapeutique dans toute l'acceptation de cette mission, sans oublier la pharmacovigilance ! En effet, ces inhibiteurs de kinases donnent lieu à des effets indésirables déjà rencontrés avec les médicaments cytotoxiques « classiques », comme la mucite – stomatite et le syndrome mains – pieds (érythrodysesthésie palmoplantaire), mais aussi des toxicités cutanées : i) éruption cutanée « acnéiforme », à ne surtout pas traiter par les médicaments destinés à l'acné ! ii) toxicités sur les phanères (cheveux, cils et sourcils, paronychie) ; iii) hypotension ou hypertension artérielle...

Source : Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. *Drug Discovery Today* 2016; 21(1): 5–10.
cf. Imatinib (mésylate de) dans dictionnaire.acadpharm.org

3. Les calpaïnes : une nouvelle cible pharmacologique contre les virus grippaux

Les conséquences cliniques de la grippe résultent surtout de l'inflammation dérégulée du tissu pulmonaire qui peut provoquer des lésions sévères, voire mortelles (2500 à 3500 par an, en France). Dans le cadre de la lutte contre cette maladie, une nouvelle cible pharmacologique vient d'être identifiée. Le processus inflammatoire associé à l'infection grippale peut en effet être inhibé en bloquant les calpaïnes, des protéases calcium-dépendantes présentes au sein des cellules hôtes. Le blocage de ces enzymes, qui sont fortement activées au cours de l'infection grippale,

pourrait jouer un rôle-clé dans cette maladie : chez la souris, l'inhibition des calpaïnes permet de limiter l'infection par un virus de la grippe saisonnière (H3N2) ou pandémique (H5N1) en réduisant la capacité du virus à se répliquer dans les cellules épithéliales respiratoires (humaines ou murines).

Ces résultats apportent de nouvelles perspectives dans la lutte contre la grippe : le blocage de la machinerie des cellules de l'hôte serait en effet une alternative intéressante, car il limiterait la pression sélective des traitements antigrippaux et donc l'émergence de souches virales résistantes.

Source : Blanc F *et al.* Targeting host calpain proteases decreases influenza A virus infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016 (janv 8). doi:10.1152/ajplung.00314.2015

4. Pas de différence entre génériques d'un antiépileptique, la lamotrigine.

La substitution par générique semble toujours poser un problème en France. Ses détracteurs affirment régulièrement que, pour des médicaments à marge thérapeutique étroite comme les antiépileptiques, l'équivalence thérapeutique n'est pas assurée lors de la substitution et qu'il faut donc la proscrire. Certains rejettent même globalement l'idée de substitution.

L'étude EQUIPEN, financée uniquement sur fonds publics, dont la FDA, et publiée récemment dans *The Lancet Neurology* confirme qu'il n'existe pas de différence de bioéquivalence entre deux génériques de lamotrigine, un antiépileptique très utilisé. Cette étude, randomisée, en double aveugle et en cross-over, a été réalisée sur 6 centres de traitement de l'épilepsie aux États-Unis et portait sur 35 patients épileptiques âgés de plus de 18 ans. Les patients recevaient deux fois par jour des doses de 100 mg, 200 mg, 300 mg ou 400 mg de lamotrigine à libération immédiate générique. Les patients étaient randomisés en deux séquences comprenant chacune 4 études consécutives de 14 jours. Sur une période, les patients recevaient un des génériques (A ou B) à la dose qu'ils recevaient normalement (200 à 800 mg). Après cette période, les patients recevaient (cross-over) l'autre générique aux mêmes doses. Les blocs de permutation étaient déterminés par un programme informatique de randomisation pour éviter tout effet de séquence. L'observance a été strictement contrôlée. Ce protocole très rigoureux permettait d'éliminer au maximum les différents biais classiquement retrouvés dans de nombreuses études comparatives : influence des investisseurs, effet placebo, variabilité interindividuelle trop large, biais de sélection.

Le critère primaire était la bioéquivalence déterminée en fin de chaque période par mesure de la concentration maximale et l'aire sous la courbe. Plusieurs critères secondaires étaient examinés comme l'apparition d'effets indésirables après les permutations ou l'influence du sexe.

Les résultats sont particulièrement probants. Une observance de 100 % a été notée. La bioéquivalence était non différente entre les deux génériques et aucune différence en termes d'effets indésirables n'a pu être mise en évidence.

Cette étude, bien que limitée à un antiépileptique, suggère fortement que les affirmations de différences d'efficacité et/ou de tolérance entre génériques, ou entre princeps et génériques, sont infondées. Elle justifie donc la permutation entre génériques et la substitution sans risque pour le patient. Elle montre également que lorsque le protocole des études comparatives est scientifiquement fondé et rigoureux, évitant notamment les biais d'effet nocebo connus pour influencer fortement l'apparition d'effets indésirables et l'efficacité du fait d'une plus mauvaise observance, elles permettent alors de réfuter scientifiquement les « affirmations anti-génériques ».

Source : Privitera MD, *et al.* Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol* 2016. doi:dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00014-4

5. De nouvelles cibles pour la régénération axonale

Cet article apporte la preuve pour la première fois qu'au niveau axonal existe un processus capable de synthétiser des éléments de membrane et en particulier des canaux ioniques (type canaux sodiques) depuis le réticulum sarcoplasmique. Il existe en effet une voie de transport depuis le réticulum jusqu'à l'appareil de Golgi. Les canaux sodiques sont transcrits au niveau axonal, stockés au niveau du réticulum puis exportés localement vers la membrane plasmique, indépendamment du corps cellulaire neuronal. Les voies de ce processus sont donc des organites axonaux responsables de la machinerie de synthèse, particulièrement denses au niveau des nœuds de Ranvier. Ces voies de synthèse ont été explorées grâce à la microscopie électronique, la microscopie confocale et des techniques in vivo d'électroporation. Les organites de sécrétion sont aussi capables, in vitro (axone isolé), d'adresser les canaux sodiques vers la membrane plasmique axonale, démontrant ainsi la capacité intrinsèque de

ces axones à réguler leur propre protéome. Cette découverte ouvre la voie vers de nouvelles cibles de la régénération axonale.

Source : Gonzalez C., *et al.* Axons provide the secretory machinery for trafficking of voltage-gated sodium channels in peripheral nerve. *PNAS* 2016 ; 113(7): 1823.

6. Le sucre serait plus hypnogène au coucher qu'au réveil

Identifier les mécanismes de transition de l'éveil au sommeil est un enjeu sociétal important. Des chercheurs français ont étudié les conséquences d'une augmentation de la concentration en glucose dans l'une des principales structures du cerveau contrôlant le sommeil lent : le noyau ventrolatéral préoptique (VLPO). Ils ont montré chez la souris que le glucose induisait à ce niveau une libération d'adénosine par les astrocytes, ce qui permettait d'activer les neurones promoteurs du sommeil du VLPO, et que cette libération était plus importante lorsqu'elle était induite au coucher plutôt qu'au réveil. Ces travaux, publiés dans la revue *Scientific Reports*, apportent un nouvel éclairage sur le rôle des cellules gliales dans la régulation du sommeil.

La mise en évidence de cette nouvelle voie de signalisation de l'ajustement de l'activité des neurones de la VLPO aux besoins énergétiques via l'adénosine pourrait permettre à chacun d'adapter la composition de son dîner en fonction de ses besoins de sommeil. Ainsi, une meilleure compréhension du rôle des cellules gliales dans la régulation du sommeil pourrait à terme permettre le développement de nouvelles cibles thérapeutiques pour traiter les troubles du sommeil.

Source: Scharbarg, E. *et al.* Astrocyte-derived adenosine is central to the hypnogenic effect of glucose. *Sci Rep* 2016. doi:10.1038/srep19107

7. Protéine ISG15 et infection bactérienne

L'équipe de Pascale Cossart (unité mixte Institut Pasteur – Inserm U604 – INRA USC2020), en collaboration avec Klaus-Peter Knobeloch (Université de Fribourg), vient de décrire une nouvelle fonction de la protéine ISG15 dans l'infection bactérienne. Les chercheurs de cette équipe ont démontré que cette protéine, connue pour jouer un rôle antiviral, pouvait bloquer l'infection par la bactérie pathogène *Listeria monocytogenes*, aussi bien *in vitro* dans des modèles de cellules en culture, qu'*in vivo* dans des modèles animaux. En réponse à l'infection par *Listeria*, la protéine ISG15 modifie, indépendamment des interférons, l'activité de plusieurs protéines cellulaires, favorisant la libération de cytokines qui contribuent à l'élimination des bactéries de l'organisme infecté.

Ces travaux permettent de définir de nouvelles pistes de recherche sur cette protéine essentielle de la réponse de l'hôte à différents types de pathogènes. La modulation de son activité pourrait ainsi constituer une nouvelle stratégie dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Source : Radoshevich, L. *et al.* ISG15 counteracts *Listeria monocytogenes* infection. 2015, *eLife* 4.

8. L'interleukine-2 : le remède de l'alopecie ?

L'alopecie, aussi appelée pelade, est une maladie auto-immune caractérisée par un dégarnissement partiel ou total du crâne, voire du corps tout entier, qui touche près de 80 000 personnes en France (étude Inserm 2004). Elle touche indifféremment les hommes et les femmes et apparaît avant l'âge de 20 ans dans 60 % des cas, une période de la vie où l'apparence est importante. Elle est due à une défaillance du système immunitaire, qui, pour une raison encore inconnue, s'attaque aux cheveux. Quand elles sont sévères, les pelades sont impossibles à cacher et peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie et le moral des personnes. Alors que de nombreux traitements peuvent entraîner, dans certains cas, une repousse satisfaisante, aucun ne met actuellement à l'abri d'une rechute.

Or, un nouveau protocole mis au point par une équipe du CHU de Nice, dirigée par le Pr Thierry Passeron, (Université de Nice) est en train de modifier radicalement l'approche thérapeutique de cette maladie en la traitant par de faibles doses d'interleukine-2 (IL-2). Quand elle est fortement dosée, l'IL-2 est habituellement utilisée pour stimuler l'ensemble du système immunitaire dans le but de détruire des cellules cancéreuses ou de lutter contre une infection. Mais, à faible dose, cette molécule permet de stimuler spécifiquement les lymphocytes T régulateurs, qui vont en quelque sorte « éduquer » les cellules de l'immunité à ne pas attaquer les follicules pileux qui seraient reconnus comme des corps étrangers dans l'alopecie.

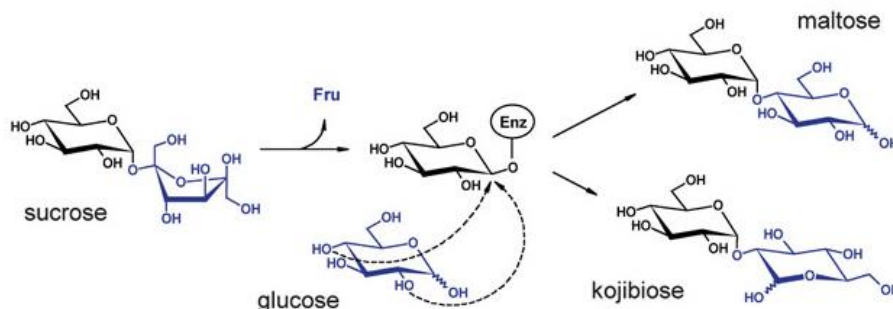
Cette stratégie thérapeutique avait déjà fait l'objet d'un petit essai pilote en 2003 qui avait donné de bons résultats. Cette fois, l'essai clinique portera sur 80 patients dans cinq centres investigateurs répartis dans tout l'Hexagone (Nice, Paris, Montpellier, Marseille et Nîmes). L'étude a d'ailleurs déjà commencé en janvier à l'hôpital Saint-

Louis à Paris et au CHU de Nice. Pour l'heure, le principal effet secondaire connu est un syndrome grippal transitoire.

Source : Castela E. *et al.* Effects of low-dose recombinant interleukin-2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol* 2014 Jul; 150(7): 748-51. doi:10.1001/jamadermatol.2014.504

9. Un nouveau substitut du sucre, le kojibiose.

Le kojibiose est connu de longue date. Jusqu'à présent, il était toutefois difficile à synthétiser, ce qui rendait sa production particulièrement onéreuse. Or, le kojibiose est un substitut idéal aux édulcorants classiques, tels que le saccharose ou le fructose, car il a un goût sucré, et il contient surtout peu de calories. Par ailleurs, le kojibiose fonctionne tel un prébiotique, ces derniers jouant un rôle de plus en plus important dans la prévention de maladies telles que le diabète, le cancer, ou la maladie de Crohn.



Au départ, l'équipe de Tom Desmet consacrait ses travaux à l'étude d'une enzyme, la « sucrose phosphorylase » qui convertit le saccharose (disaccharide constitué d'un glucose et d'un fructose) en D-fructose et α -D-glucose-1-phosphate. En manipulant cette enzyme, ces chercheurs se sont aperçus qu'elle conduisait au maltose (4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucose) et, de façon fortuite, également à un second disaccharide en très petite quantité, le kojibiose (2-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucose). L'équipe du Dr Tom Desmet s'est alors attachée à augmenter le rendement en kojibiose, en combinant recherche rationnelle et mutagenèse dirigée au niveau de l'enzyme, obtenant ainsi avec d'excellents rendements, un kojibiose d'une pureté supérieure à 99 %. Un passage à l'échelle industrielle a été dès lors envisagé.

Source : Verdaeghe T, *et al.* Converting bulk sugars into prebiotics: semi-rational design of a transglucosylase with controlled selectivity. *Chem Commun* 2016; 52(18): 3687-9.

Santé & Environnement

10. Le taux d'apparition des nouveaux cas de démence semble diminuer.

Les travaux basés sur les données de l'étude emblématique de la Framingham Heart Study (FHS) publiés en ce début d'année dans le *New England Journal of Medicine*, suggèrent que certains nouveaux cas de démence seraient évitables et que l'âge du début de la maladie pourrait être retardé. En France, 900 000 personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer et on estime que 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

L'étude FSH, commencée en 1947, est la plus ancienne étude épidémiologique dans le monde à l'origine de grandes découvertes, notamment sur les facteurs de risque cardiovasculaires. C'est à partir de 1975 que les participants à l'étude FHS ont été surveillés en continu pour diagnostiquer l'apparition d'une détérioration cognitive ou d'une démence. Grâce à un recueil rigoureux et standardisé des données, les chercheurs ont pu diagnostiquer la maladie d'Alzheimer et d'autres démences en utilisant les mêmes critères au cours des trente dernières années. Les données recueillies comprennent les examens réalisés dans l'étude FHS (mesures de paramètres cardiovasculaires, examens biologiques...), des entretiens avec des membres de la famille et un examen clinique approfondi des participants chez lesquels un problème neurologique est suspecté par des neurologues ou des neuropsychologues.

En examinant quatre périodes distinctes (1970-1979, 1980-1989, 1990-1999, 2000-2009), il a été observé un déclin progressif de l'incidence de la démence à tout âge, avec une réduction moyenne de 20 % tous les dix ans depuis le début de la période de recueil. Ce déclin était plus prononcé pour les démences dues aux maladies vasculaires (démences vasculaires, ou post AVC), ce qui montre l'importance d'un traitement efficace des AVC et des mesures de prévention des maladies cardiaques. Il est intéressant de noter que le déclin de l'incidence de la démence a été observé uniquement chez des personnes ayant un niveau d'études secondaires et au-delà. Les auteurs notent toutefois que les participants à l'étude FHS sont en très grande majorité d'origine européenne et que de plus amples études sont nécessaires pour généraliser cette découverte à d'autres populations. De plus, les auteurs n'ont pas pu examiner l'impact des modifications du régime alimentaire ou de l'activité physique sur leurs résultats.

Enfin, les auteurs préviennent que les résultats de cette étude ne signifient pas que le nombre total de personnes atteintes de démence diminuera dans un avenir proche. En effet, puisque les baby-boomers vieillissent, et que les personnes vivent plus longtemps, le poids de la démence continuera à augmenter.

Source : Satizabal, C.L., *et al.* Dementia incidence over the last three decades in the Framingham study. *New Engl J Med* 2016. doi:10.1056/NEJMoa1504327

« Biotechs » dans le domaine de la santé

11 ACTICOR BIOTECH

Acticor Biotech est une société, « spin off » de l'INSERM, qui développe une stratégie thérapeutique innovante, efficace et sûre pour traiter en urgence les accidents vasculaires cérébraux (AVC) d'origine ischémiques. Cette société est née du constat frappant du besoin thérapeutique dans le traitement de cette maladie. Elle touche une personne toutes les 4 minutes en France et constitue **la** première cause de handicap acquis de l'adulte.

L'interaction des plaquettes avec la matrice sous-endothéliale déclenche la formation du thrombus lors d'une lésion vasculaire. Le collagène est le composant majoritaire du sous-endothélium avec lequel les plaquettes interagissent et au contact duquel elles sont activées. Plusieurs récepteurs sont impliqués dans ce processus. Parmi eux, la GPVI qui appartient à la superfamille des immunoglobulines (Ig), joue un rôle critique en participant à la formation du caillot à l'origine de l'AVC ischémique. Elle a été clonée, en 2000, par Martine Jandrot-Perrus, Directrice de l'équipe de recherche « Mécanismes moléculaires et cellulaires de la thrombose » (INSERM E348, UMR 1148 – Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle, dirigé par Didier Letourneur).

Le traitement anti-GPVI mis au point pourrait, seul ou associé à un thrombolytique, permettre la résorption du caillot et prévenir sa récurrence sans danger. L'anticorps susceptible de bloquer la GPVI a été identifié par Martine Jandrot-Perrus avec l'aide de l'ANR et en collaboration avec le spécialiste des anticorps Philippe Billiald, Professeur à l'Université Paris-Sud, et le Dr Christian Gachet, Directeur de l'unité de recherche Inserm 949 à Strasbourg, spécialiste des antiplaquettaires. La preuve d'efficacité et d'absence de risque hémorragique a été établie en utilisant des modèles animaux. L'anticorps a été optimisé pour être toléré, quand il sera administré chez l'homme.

Sélectionné par Agoranov, ce projet a été en 2012 lauréat du concours Création Développement du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Fin 2013, les trois chercheurs ont fondé la société *Acticor Biotech* (au capital de 37 000 euros) avec Antoine Reveau, le président, et le Dr Gilles Avenard. L'Inserm, qui détient la propriété intellectuelle de ces brevets pour l'Europe, les États-Unis et le Japon, a cédé à la spin-off une licence d'exploitation exclusive et mondiale. Au cours des années récentes, ce projet a également reçu de nombreux soutiens dont l'Agence nationale de la Recherche (ANR), la Fondation de France, le prix de la Société Générale Asset Management (SGAM).

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 35 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Michel Guillon, Jean Féger, Alain Astier.