



# 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° 41

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. **La renaissance des immunoconjugués en oncologie**

#### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Une nouvelle méthode bio-informatique pour améliorer la détection des mutations somatiques (F)**
3. **Vaccination par voie percutanée (P)**
4. **La nociceptine : une nouvelle cible identifiée pour le traitement de l'asthme (F)**
5. **Le microbiote intestinal bénéfique pour les chimiothérapies (P)**
6. **Potentiel thérapeutique de l'ARN (P)**
7. **De nouvelles molécules non peptidiques contre les virus (F)**
8. **Métalloenzymes artificiels avec une activité catalytique équivalente à celle d'enzymes naturels (F)**
9. **Leucémie : une nouvelle piste d'immunothérapie contre les rechutes post-greffe (P)**

#### Santé & Environnement

10. **Les contaminants chimiques de l'alimentation infantile**

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

*THERANEXUS*

## 1. La renaissance des immunoconjugués en oncologie

Il y a plus d'un demi-siècle, des recherches pionnières avaient été menées pour développer des immunotoxines à base de toxines bactériennes, mais l'immunotoxicité de ces composés — liée soit à l'anticorps soit à la toxine elle-même — avait conduit à l'abandon de ces immunotoxines comme candidats-médicaments. Parmi ces pionniers, il faut citer le Pr Georges Mathé (Villejuif), pour ses travaux chez l'animal, publiés en 1958 [1]. Il a fallu ensuite attendre que l'ingénierie des anticorps monoclonaux murins (les « momab », en 1975), très antigéniques, permette de préparer — à l'échelle industrielle et de qualité pharmaceutique — des anticorps monoclonaux chimères murins – humains (les « ximab », en 1984), puis en anticorps humanisés (les « mumab », en 1989) et, enfin, des anticorps humains (les « zumab », en 1994).

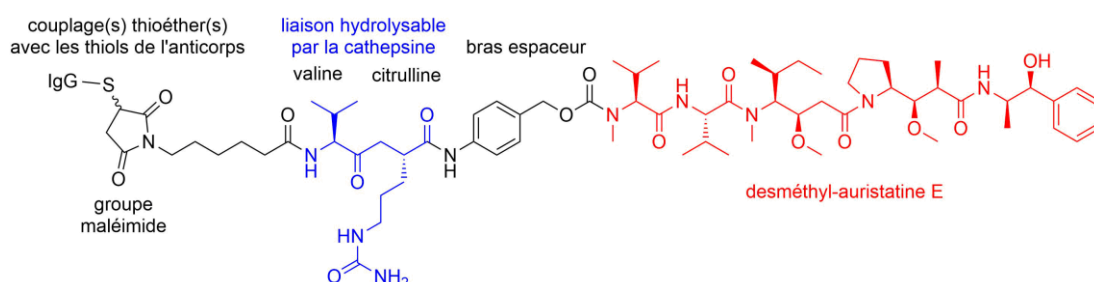
Le premier médicament immunoconjugué, le **gentuzumab ozaogamicine** ([http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gemtuzumab\\_ozogamicine](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gemtuzumab_ozogamicine)) a été autorisé pour sa mise sur le marché, en 2000, par la *Food and Drug Administration* (FDA, États-Unis), mais retiré du marché en 2010, pour cause d'effets indésirables marqués et d'efficacité insuffisante. Ce composé avait été conçu en utilisant un anticorps monoclonal humanisé anti-CD33 (IgG4) — cluster de différenciation présent à la surface des cellules leucémiques — auquel était lié, de façon covalente, un antibiotique cytotoxique, plusieurs molécules de calichéamicine (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Calichéamicine>). Après internalisation du complexe, la calichéamicine est libérée dans le cytoplasme et induit la mort cellulaire. Ce mécanisme est celui qui est toujours à la base des nouveaux médicaments de cette famille, mis sur le marché ou en voie de l'être prochainement. L'**inotuzumab ozogamicine** ([http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Inotuzumab\\_ozogamicin](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Inotuzumab_ozogamicin)) a connu un sort identique.

Plus récemment, la FDA a autorisé l'emploi d'immunoconjugués dans le traitement d'autres pathologies cancéreuses :

- ✓ le **brentuximab védotin** ([http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Brentuximab\\_vedotin](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Brentuximab_vedotin)), en 2011, où l'anticorps qui cible le cluster de différenciation CD30 est lié à la N-monométhylauristatine E, pour le traitement du lymphome de Hodgkin et de lymphomes diffus ;
- ✓ l'**ado-trastuzumab emtansine** (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Emtansine>), en 2013, où l'anticorps trastuzumab — dirigé contre le récepteur HER 2 — (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Trastuzumab>) est couplé à la maytansine (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Maytansine>), pour le traitement de cancers du sein HER2 – positifs métastasés. Des études cliniques sont en cours pour cerner son activité potentielle dans des cancers gastriques, eux aussi HER2 – positifs.

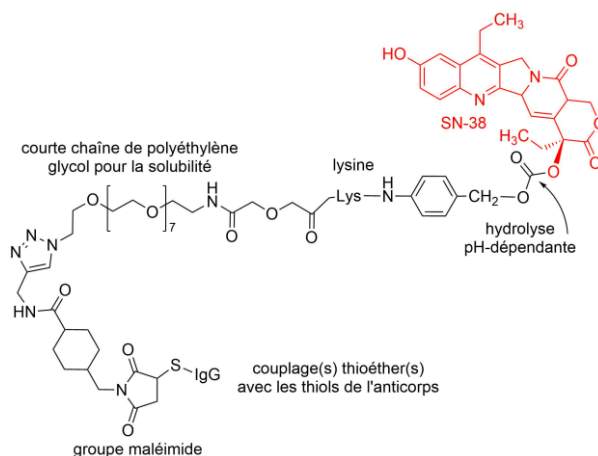
Les futurs immunoconjugués sont actuellement en phase d'enregistrement (États-Unis, Japon et Europe) :

- ✓ le **glembatumumab védotin**, qui est un anticorps monoclonal totalement humanisé, le glembatumumab, conjugué à la N-monométhylauristatine E ([http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Monométhylauristatine\\_E](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Monométhylauristatine_E)) qui cible les cellules tumorales exprimant la glycoprotéine transmembranaire non-métastatique de type b (gpNMB, acronyme anglo-saxon de *glycoprotein non-metastatic b*). La liaison de la N-monométhyl auristatine E au glembatumumab comprend, entre autres, un enchaînement valine – citrulline, stable dans le sang circulant, mais qui est hydrolysable par la cathepsine B, après internalisation spécifique (via la gpNMB présente sur les cellules cancéreuses) dans les cellules ciblées, relargant ainsi spécifiquement la N-monométhyl auristatine E, puissant cytotoxique par l'inhibition de la polymérisation des tubulines  $\alpha$  et  $\beta$  en microtubules, dans le milieu intracellulaire. La gpNMB est une protéine transmembranaire de type 1, internalisable, dont la fonction physiologique reste encore mal connue, mais dont on pense qu'elle a partie liée à l'invasion et à la motilité cellulaire, particulièrement dans les cancers du sein triplement négatifs, mais aussi dans les adénocarcinomes prostatiques et dans les mélanomes :



- ✓ le **sacituzumab govitécan** est constitué d'anticorps monoclonal humanisé (le sacituzumab) relié par un bras espaceur au métabolite actif de l'irinotécan (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Irinotécan>), le composé SN-38 (7-éthyl-10-hydroxycampthotécine), qui est un agent cytotoxique agissant par inhibition des topoisomérases I. L'anticorps est conjugué avec, en moyenne, 6,7 molécules de SN-38). Le sacituzumab govitécan est dirigé contre le récepteur Trop-2 (acronyme anglo-saxon de *trophoblast antigen 2*, antigène trophoblastique de type 2), glycoprotéine transmembranaire des cellules normales et cancéreuses, encore appelée TACSTD2 (de l'acronyme anglo-saxon de *tumor-associated calcium signal transducer 2*). Néanmoins, cette protéine est surexprimée dans de nombreuses cellules cancéreuses (cancers du pancréas, cancers du poumon non à petites cellules, cancers du sein triples négatifs). Le sacituzumab govitécan est rapidement internalisé dans les cellules cancéreuses où le SN-38 est libéré par hydrolyse (cf. Figure), pour engendrer des coupures monobrin de l'ADN.

Le 5 février 2016, la FDA a conféré au sacituzumab govitécan le statut de « Thérapie de rupture » pour le traitement des cancers du sein triples négatifs (pas d'expression de récepteurs de la progestérone ni des récepteurs d'œstrogènes, cancers résistants aux traitements hormonaux ; pas de surexpression du récepteur HER2, pour lesquels le trastuzumab ne peut être prescrit). Le sacituzumab govitécan a également obtenu le statut de médicament orphelin, par la FDA, pour le traitement du cancer du poumon à petites cellules et le cancer du pancréas, tandis que l'Agence européenne des médicaments délivrait également le statut de médicament orphelin pour le traitement du cancer du pancréas :



- ✓ le **moxétumomab pasudotox** est un anticorps monoclonal murin ciblant le cluster de différenciation CD22, auquel est greffé un fragment (38 kDa) de l'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa*. Cette exotoxine enraie le mécanisme de traduction des protéines en inhibant le facteur d'élongation de type 2, ce qui conduit à la mort cellulaire par nécrose. La pathologie ciblée est la leucémie à tricholeucocytes (forme rare de leucémie chronique caractérisée par la présence de lymphocytes B anormaux dans la moelle osseuse), pour laquelle la FDA a conféré le statut de médicament orphelin, le 4 février 2016.

Après le Moyen Âge des anticorps monoclonaux, nous sommes à la Renaissance des immunoconjugués et, à n'en pas douter, une nouvelle mise au point s'avérera nécessaire en 2017. En effet, plus d'une quarantaine d'immunoconjugués sont en phases cliniques et les publications scientifiques sur le sujet, de plus en plus nombreuses (recherche avec l'acronyme anglo-saxon ADC, pour *antibody-drug conjugates*).

[1] Mathé G, Loc TB, Bernard J. Effet sur la leucémie 1210 de la souris d'une combinaison par diazotation d'A-méthoptérine et de gamma-globulines de hamsters porteurs de cette leucémie par hétérogreffe. CR Acad Sci Paris 1958 ; 246 : 1626–1628.

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 2. Une nouvelle méthode bio-informatique pour améliorer la détection des mutations somatiques

Les mutations somatiques qui s'accumulent dans les cellules tumorales sont des modifications de la séquence d'ADN germinale pouvant toucher des gènes clés de la maladie et de son traitement. Ces

mutations peuvent être identifiées en comparant l'ADN tumoral à celui de cellules normales du patient à l'aide du séquençage. Les méthodes bio-informatiques pour l'identification des mutations somatiques sont conçues pour identifier les variations spécifiques de l'ADN tumoral, c'est-à-dire celles qui ne sont pas détectées dans l'ADN normal, généralement extrait du sang total dans le cas des tumeurs solides. Cependant, alors qu'il est reconnu que des fragments d'ADN provenant de cellules tumorales, appelés ADN tumoral circulant, peuvent se retrouver dans le sang, l'impact de cette contamination a rarement été pris en considération par les méthodes d'identification de mutations somatiques. Dans un article publié dans *Cancer Research*, l'équipe bio-informatique de l'unité « Biomarqueurs prédictifs et nouvelles stratégies thérapeutiques en oncologie » (Inserm U981, Inserm/Gustave Roussy) propose une nouvelle méthode bio-informatique, cmDetect, pour l'identification systématique des mutations de l'ADN tumoral circulant à partir de données de séquençage de l'ADN de tumeurs et de sang.

Après avoir démontré l'efficacité de la méthode, deux applications ont été proposées : l'une met en évidence l'étendue de la contamination de l'ADN extrait du sang total par de l'ADN tumoral circulant dans des cancers métastatiques, l'autre, l'importance d'utiliser cmDetect, afin de ne pas filtrer de façon erronée de vraies mutations somatiques détectées dans le sang.

Source : Fu, Y. *et al.* Improving the performance of somatic mutation identification by recovering circulating tumor DNA mutations. *Cancer Res.* 2016, 76(20); 1–8 [doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3457]

### 3. Vaccination par voie percutanée

Les dispositifs transdermiques permettent de délivrer de faibles doses de substances actives dans les couches superficielles cutanées.

Le patch VIASKIN<sup>®</sup> est assimilable à un système matriciel, où une substance active hydrophile est répartie par pulvérisation sur un support en matière plastique (PET-titane). L'ensemble est protégé sur sa face supérieure par un film protecteur et est fixé sur sa face inférieure à une couronne adhésive pour être appliqué sur la peau. L'application du dispositif provoque une augmentation locale de l'hydratation cutanée qui déclenche la solubilisation du principe actif.

Des études en cours ont montré l'efficacité du patch VIASKIN<sup>®</sup> dans la délivrance d'allergènes, comme des fractions protéiques de l'arachide, du lait de vache ou encore de l'œuf. L'antigène peut pénétrer dans les couches supérieures de l'épiderme à proximité des cellules de Langerhans.

Les essais pour une application en vaccination sont engagés, en chargeant ce dispositif avec une toxine recombinante de la coqueluche.

Des essais avec un modèle murin ont permis de montrer chez des animaux déjà vaccinés par des injections une réactivation de l'immunité, après une seule administration de toxine de la coqueluche, par voie cutanée.

La firme DBV Technologies, l'Université de Genève (UNIGE) et Bio-Asia Co. démarrent une étude clinique de phase I avec ce système chez 60 jeunes adultes.

La population cible serait le grand enfant et le jeune adulte, déjà vaccinés selon les recommandations en vigueur, chez qui a été observé un affaiblissement de l'immunité au fil du temps, les transformant en potentiels réservoirs de germes, qui pourraient alors recevoir un rappel de vaccination sous cette forme galénique.

Sources :

Gavillet B. M., *et al.* Needle-free and adjuvant-free epicutaneous boosting of pertussis immunity: preclinical proof of concept. *Vaccine*, 2015; 33 (30): 3450–3455.

<http://www.dbvtechnologies.com/fr>

*Le Moniteur des Pharmacies*, 2016, 3142

### 4. La nociceptine : une nouvelle cible identifiée pour le traitement de l'asthme

Des chercheurs des Universités de Leicester (Royaume-Uni), de Naples et Ferrara (Italie), ont examiné le rôle d'un récepteur présent dans l'organisme, susceptible de prévenir ou de réduire les symptômes de l'asthme. Ils ont en particulier examiné le rôle de la nociceptine, un neuropeptide endogène qui active le récepteur correspondant. Lors des crises d'asthme, il y a constriction des voies respiratoires et activation du système immunitaire. Celles-ci sont couramment traitées par un bronchodilatateur, comme le salbutamol ou la terbutaline, associés à un corticostéroïde qui réduit la réponse immunitaire comme le ciclesonide ou le budésonide.

La nociceptine — ou orphanine — est un peptide de 17 acides aminés. Son expression et sa fonction vis-à-vis du récepteur correspondant ont été étudiées, à la fois sur des tissus bronchiques sains et asthmatiques, puis sur un modèle animal d'asthme allergique. Ce peptide a montré, sur ces modèles d'asthme, une réelle efficacité, tant en prévention qu'en traitement de fond, de sorte que les auteurs proposent de tester chez l'homme la nociceptine qu'ils considèrent comme un traitement novateur de l'asthme.

Source : Sing S. R., *et al.* Nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) modulates immunopathology and airway hyperresponsiveness representing a novel target for the treatment of asthma. *Br J Pharmacol.* 2016; 173(8): 1286–301.

## 5. Le microbiote intestinal bénéfique pour les chimiothérapies

Des chercheurs de l'Inserm, de Gustave Roussy, du CNRS, de l'Institut Pasteur de Lille, et des Universités Paris-Sud – Paris-Saclay et de Lille, dont les travaux sont publiés dans *Immunity*, affirment que le microbiote intestinal optimise les chimiothérapies à base de cyclophosphamide. Les chercheurs ont mis en évidence l'efficacité de deux espèces de bactéries intestinales, *Enterococcus hirae* et *Barnesiella intestinihominis*, en les administrant successivement par voie orale chez la souris. Ils ont ensuite analysé le profil immunitaire des lymphocytes sanguins de 38 patients atteints d'un cancer du poumon ou de l'ovaire à un stade avancé et traités par chimio-immunothérapie. Ils ont découvert que la présence de lymphocytes T mémoires spécifiques d'*E. hirae* et de *B. intestinihominis* permet de prédire la période pendant laquelle un patient vit avec un cancer sans qu'il ne s'aggrave, pendant et après un traitement.

Ces résultats permettent d'envisager une meilleure efficacité de ces traitements en optimisant l'utilisation des antibiotiques, mais également par la mise en place d'une supplémentation de certaines bactéries qualifiées d'oncomicrobiotiques (ou de leurs principes actifs) capables de renforcer l'efficacité des anticancéreux.

Source : Daillère R., *et al.* *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity*, 2016 (sept 28). pii: S1074-7613(16)30378-8. [doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009]

## 6. Potentiel thérapeutique de l'ARN

Les différents types d'ARN sont actuellement utilisés pour explorer leur potentiel thérapeutique dans une large variété de pathologies.

Des essais cliniques sont en cours pour étudier l'ARN messager dans des cancers et l'ARN non codant dans des pathologies hépatiques, rénales, cardiovasculaires ou ophtalmologiques.

À titre d'exemple, de l'ARNm non codant d'antigènes tumoraux a été utilisé pour induire une réponse immunologique antitumorale spécifique soit en chargeant des cellules dendritiques *ex vivo*, puis en les réinjectant à l'animal, soit en injectant directement l'ARNm. Ces techniques ont entraîné une réponse antitumorale persistante. Avec cette technique, une étude de phase II a été conduite chez l'homme dans le cancer rénal, avec un résultat positif.

Des études de phase II, selon les mêmes techniques, ont été conduites chez des patients porteurs du VIH, entraînant une réponse persistante des cellules T.

Les résultats de ces essais, chez l'animal et chez l'homme, sont actuellement poursuivis par des essais de phase III, dont les résultats sont très attendus dans l'espoir d'un développement d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques.

## 7. De nouvelles molécules non peptidiques contre les virus

Les équipes du Professeur Pawlowsky (Inserm/Université Paris-Est Créteil) et Jean-François Guichou (Université de Montpellier/CNRS/Inserm) ont joint leurs forces et utilisé des techniques innovantes pour créer et optimiser une toute nouvelle famille chimique ciblant directement les cyclophilines. L'article est publié dans la revue *Nature Communications*.

Les cyclophilines sont des peptidyl-propyl cis/trans isomérases (PPIases) cellulaires qui jouent des rôles complexes et indispensables dans le métabolisme cellulaire et la réplication virale. Elles représentent donc une cible potentielle pour des médicaments antiviraux à large spectre. Les inhibiteurs de cyclophilines ont également des propriétés de protecteurs cellulaires liées à l'inhibition de l'ouverture du pore de transition mitochondrial. Malheureusement, les inhibiteurs existants, tous dérivés de la cyclosporine A ou de la sanglifehrine A, ont de nombreux effets secondaires et un spectre antiviral confus qui rendent leur développement clinique difficile.

Les nouveaux inhibiteurs développés par les chercheurs sont de petites molécules non peptidiques (dérivés phénylpyrrolidiniques) ayant une très forte activité inhibitrice des PPIases, bloquant notamment de manière spécifique l'action des cyclophilines A, B et D, sont dénuées des effets immunosuppresseurs de la cyclosporine A, et surtout inhibent la multiplication de virus appartenant à différentes familles comme le virus de l'hépatite C, le VIH, le virus de l'hépatite B et plusieurs souches de coronavirus. Cette découverte ouvre également la voie à l'utilisation de ces nouveaux inhibiteurs en tant que protecteurs cellulaires dans le contexte de l'ischémie — reperfusion (greffe d'organes, récupération après accidents ischémiques cardiaques ou hépatiques, maladies neurodégénératives).

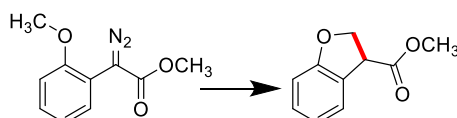
Source : Ahmed-Belkacem A., *et al.* Fragmented-based discovery of a new family of non-peptidic small-molecule cyclophilin inhibitors with potent antiviral activities. *Nature Communications* 2016; 7: 12777 [doi: 101038/ncomms12777]

## 8. Métalloenzymes artificiels avec une activité catalytique équivalente à celle d'enzymes naturels

La publication récente dans la revue *Science*, par l'équipe de J. F. Hartwig [1], du Département de Chimie de l'Université de Californie, à Berkeley, vient de décrire la réelle performance d'un métalloenzyme artificiel dont l'activité catalytique est équivalente à des enzymes naturels.

Ce métalloenzyme a été conçu pour effectuer des réactions catalytiques non biochimiques, capable d'exécuter des réactions abiologiques stéréosélectives en chimie organique, sur une échelle industrielle, que les enzymes naturels ne sont pas aptes à réaliser.

L'équipe de J. F. Hartwig est partie d'un enzyme naturel, puis a modifié le site catalytique — par itérations successives — en utilisant une technique décrite, il y a quelques mois dans la revue *Nature* [2], dans lequel un atome métallique (ici, l'iridium) remplace le fer lié à la porphyrine IX (Fe-PIX). Cette équipe a notamment modifié des myoglobines, dans un premier temps, puis des variants de cytochromes P450 (CYP119) en y incluant l'iridium-méthyle — Ir(Me) — porphyrine, dans le site catalytique. Avec ce métalloenzyme, il a été possible de catalyser l'insertion d'un carbène intramoléculaire dans une liaison carbone – hydrogène (C–H). Par exemple, un diazoester est ainsi transformé en dihydrobenzofurane, à température ambiante :



D'autres expériences ont été conduites avec de nombreux substrats et les composés finaux sont obtenus avec de très grandes énantiosélectivité et diastéréosélectivité.



Ces métalloenzymes abiologiques sont très certainement voués à de très fructueuses applications en chimie de synthèse (insertion de carbènes et addition de carbènes sur des vinylarènes  $\beta$ -substitués et des oléfines- $\alpha$  aliphatiques non activées), et notamment pour la chimie thérapeutique, avec des rendements impressionnants, de plus de 90 %.

Sources :

[1] Dydio P., *et al.* An artificial metalloenzyme with the kinetics of native enzymes. *Science* 354 (6308), 102–106. [doi: 10.1126/science.aah4427]

[2] Key H. M., *et al.* Abiological catalysis by artificial haem proteins containing noble metals in place of iron. *Nature* 534, 534–537 (23 June 2016). [doi: 10.1038/nature17968]

## 9. Leucémie : une nouvelle piste d'immunothérapie contre les rechutes post-greffe

Une nouvelle immunothérapie contre le cancer ? C'est peut-être ce qui se dessine grâce aux travaux menés au sein de l'unité Inserm 955 « Institut Mondor de recherche biomédicale », par l'équipe du Pr José Cohen, dont les résultats viennent d'être publiés dans la revue *Blood*. Travaillant sur le traitement des leucémies, cette équipe a découvert une clé de la régulation du système immunitaire qui permet de stimuler l'action des lymphocytes T et probablement d'augmenter l'élimination des cellules cancéreuses.

Ce sont leurs travaux sur la maladie du greffon contre l'hôte, une complication grave des greffes de cellules sanguines réalisées chez les patients atteints de leucémie, qui les ont mis sur la voie. Cette complication est due à l'attaque des cellules du receveur par des lymphocytes T trop actifs présents dans le greffon. Or, les chercheurs ont constaté que la présence de cellules T régulatrices ( $T_{reg}$ ) dans le greffon, une sous-population particulière de lymphocytes T dont le rôle est de freiner la réponse immunitaire, limitait ce phénomène. Et, en injectant des cellules  $T_{reg}$  supplémentaires au cours de la greffe, ils prévenaient l'apparition de l'attaque du greffon contre l'hôte chez la souris. Ils ont donc décidé d'aller plus loin et de comprendre comment ces cellules  $T_{reg}$  étaient régulées.

Pour cela, ils ont mis en évidence une boucle — entre les lymphocytes T conventionnels et les lymphocytes T — du TNF, qui se fixe sur les récepteurs du facteur de type 2 nécrosant les tumeurs (TNFR2, pour *tumor necrosis factor receptor 2*) présents à la surface des  $T_{reg}$ . Ce signal stimule ces derniers qui inhibent alors la réponse des lymphocytes T conventionnels. À l'inverse, quand le récepteur TNFR2 est verrouillé, les  $T_{reg}$  entrent en veille et les lymphocytes T s'activent. « *Ce récepteur TNFR2 est un véritable interrupteur de la réponse immunitaire. Lorsqu'il est en position "on", il la freine. Lorsqu'il est en position "off", il la stimule* », explique José Cohen. Forts de cette découverte, les chercheurs entendent maintenant bloquer ce récepteur TNFR2 pour tenter d'améliorer la réponse immunitaire contre le cancer dans la droite ligne des immunothérapies.

L'équipe a d'ores et déjà déposé un brevet pour protéger l'exploitation de ce récepteur dans le cadre des rechutes de leucémies post-greffe. L'idée est maintenant de développer un anticorps anti-TNFR2 humain, puis de tester cette stratégie thérapeutique chez la souris dite « humanisée ». Si les résultats sont concluants, des essais cliniques seront menés chez les patients greffés. En parallèle, cette approche est en cours d'évaluation pour d'autres types de cancers, y compris des tumeurs solides par l'équipe du Dr Benoît Salomon (CIMI-Paris), coauteur de l'étude.

Source : Leclerc M., *et al.* Control of GVHD by regulatory T cells depends on TNF produced by T cells and TNFR2 expressed by regulatory T cells. *Blood* 2016 (Sep 22); 128 (12):1651-9. [doi: 10.1182/blood-2016-02-700849]

## Santé & Environnement

### 10. Les contaminants chimiques de l'alimentation infantile

Le 3 octobre dernier, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) publiait une étude portant sur l'évaluation de l'exposition des enfants de moins de 3 ans à certaines substances présentes dans l'alimentation.

Dans la continuité de l'Étude de l'alimentation totale 2 (EAT 2), étude nationale de surveillance des expositions alimentaires aux substances chimiques, l'ANSES avait lancé, en 2010, l'EAT infantile. Cette étude [1] a permis d'évaluer l'exposition alimentaire des enfants de moins de 3 ans. Tout en confirmant le bon niveau de maîtrise sanitaire mis en évidence dans les EAT précédentes, l'ANSES estime que pour 9 substances, la situation appelle une vigilance particulière. Il s'agit de substances pour lesquelles un nombre non négligeable d'enfants présentent une exposition supérieure aux valeurs toxicologiques de référence (arsenic inorganique, plomb, nickel, PCDD/F, PCB, mycotoxines T-2 & HT-2, acrylamide, déoxynivalénol et ses dérivés, et furane). Pour 7 autres substances, notamment l'aluminium, le cobalt, le strontium, le méthylmercure, le sélénium, le cadmium et la gcnistéine chez les consommateurs de soja, le risque ne peut être écarté. L'exposition à certaines de ces 16 substances avait déjà été jugée préoccupante lors de travaux antérieurs de l'Agence.

Rappelons que l'acrylamide est un composé chimique qui se forme lors de la cuisson à haute température de certains aliments riches en asparagine et amidon [2]. Le déoxynivalénol (DON) est une mycotoxine de la famille des trichothécènes de la classe B qui contamine la plupart des céréales et a un impact sur le microbiote intestinal, se traduisant, entre autres, par des gastroentérites.

Selon l'ANSES, concernant les 16 substances à surveiller, notamment les 9 pour lesquelles la situation a été jugée préoccupante, la mise en place ou le renforcement de mesures de gestion visant à limiter les niveaux d'exposition s'avèrent nécessaires (politique de maîtrise des rejets environnementaux, maîtrise des procédés, fixation de seuils réglementaires ou diminution de ces seuils). Concernant les substances pour lesquelles le risque ne peut être exclu ou qui n'a pas pu être évalué, l'Agence recommande d'acquérir des connaissances complémentaires.

Parmi les autres remarques, cette étude a mis en évidence la consommation de lait courant par plusieurs enfants âgés de moins d'un an. L'Agence rappelle que, seuls le lait maternel ou les préparations infantiles permettent de couvrir les besoins du nourrisson. En outre, le lait courant, quelle que soit l'espèce animale productrice, n'est pas adapté aux besoins nutritionnels des enfants de moins d'un an.

Sources :

1. <https://www.anses.fr/fr/content/etude-de-l'alimentation-totale-infantile>
2. Monneret C. L'acrylamide alimentaire et cancer. *Actualités chimiques*, octobre 2016, n° 411.

## « Biotechs » dans le domaine de la santé

### *THERANEXUS*

Theranexus [1] est une société essaimée (*spin-off*) du Département des Sciences de la vie du CEA, créée en mars 2013 par Franck Mouthon, Président, et Mathieu Charvériat, Directeur scientifique.

Elle s'appuie sur le rôle des connexines dans la modulation des psychotropes, molécules ciblant le système nerveux central.

L'objectif général de cette « Biotech » est d'augmenter l'efficacité des molécules psychotropes afin de réduire les doses à administrer et de diminuer les effets secondaires. Pour cela, l'idée est de leur associer d'autres produits actifs. Les psychotropes agissent en modifiant l'activité de certains neurones. Or, certaines protéines inhiberaient naturellement cette activité et seraient donc un obstacle à l'efficacité des psychotropes. Renforcer l'activité des psychotropes en leur associant des molécules capables de bloquer ces protéines, tel est l'objectif.



Theranexus a développé, en collaboration avec l'Institut de Recherche biomédicale des Armées, le Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (équipe du Dr Jian-Sheng Lin, Partenaire 3), et le Collège de France (Dr Christian Giaume, Partenaire 2), une combinaison appelée THN102. Comme les connexines (Cx) sont des protéines transmembranaires impliquées dans le rythme veille-sommeil, Theranexus identifia tout d'abord THN02 (un composé générique utilisé dans les arythmies), comme agent modulant la fonction des Cx dans le cerveau [2]. Cette petite molécule franchit librement la barrière hématoencéphalique et, lorsqu'elle est utilisée à une dose très faible, potentialise de façon significative les effets du modafinil dans des modèles de rongeurs (sur le cycle veille — sommeil, l'attention, les événements « cataplexie-like »). La combinaison modafinil — THN02 (ou « THN102 »), est une première (« *first-in-class* », chez les Anglo-Saxons), avec une phase non clinique réglementaire finie, et est désormais couverte par un portefeuille de brevets. Le THN102 vient de recevoir l'agrément de la *Food and Drug Administration* (FDA, États-Unis) le statut de médicament orphelin pour le traitement de la narcolepsie.

La narcolepsie, encore appelée maladie de Gelineau, est un besoin de sommeil brusque, impératif et incontrôlable survenant en cours de journée, souvent accompagné de cataplexie (faiblesse musculaire soudaine). Cet état peut s'accompagner d'hallucinations hypnagogiques. La prévalence serait de 1 individu sur 2800, soit 500 000 personnes dans le monde. Divers facteurs sont impliqués : certains sont génétiques, d'autres auto-immuns. Par ailleurs, plus de trois ans après la pandémie de grippe A (H1N1), l'ensemble des données disponibles a confirmé la relation entre la vaccination [3] par le vaccin PANDEMRIX et le surrisque de narcolepsie chez l'enfant, chez l'adolescent et chez l'adulte jeune.

Sources :

1. <http://imeti.cea.fr/drf/imeti/Pages/SEPIA/Theranexus.aspx>
2. Duchêne A., *et al.* Impact of Astroglial Connexins on Modafinil Pharmacological Properties. *Sleep* 2016; 39(6): 1283–92.
3. [https://www.vidal.fr/actualites/13356/vaccin\\_pandemrix\\_et\\_narcolepsie\\_risque\\_tres\\_faible\\_mais\\_confirme/](https://www.vidal.fr/actualites/13356/vaccin_pandemrix_et_narcolepsie_risque_tres_faible_mais_confirme/)

---

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 41 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Loup Parier, Jean-Claude Chaumeil.