



# 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° 48

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

#### Mises au point

1. Quel prix à payer pour les nouveaux médicaments en oncologie ? (C)
2. Sexe et genre dans les recherches en santé : une articulation innovante (C)

#### Innovations scientifiques et thérapeutiques

3. Dupilumab et dermatite atopique (C)
4. Un nouveau succès de la thérapie génique dans la myopathie myotubulaire (P)
5. L'urumine : un peptide antigrippal issu de la peau de grenouille (F)
6. Lymphocytes T et sclérose en plaques : le yin et le yang (F)
7. Microbiote et réponse aux immunothérapies du cancer (C)
8. La protéine CD32a : un biomarqueur des « cellules réservoirs » du VIH (P)

#### Santé & Environnement

9. Troubles psychiatriques et exposition *in utero* au diéthylstilbestrol (C)

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

10. ACTICOR Biotech

### 1. Quel prix à payer pour les nouveaux médicaments en oncologie ?

De nombreux articles de presse ont relayé le lancement en ligne d'une pétition lancée par la Ligue contre le cancer, en avril 2016, pour exiger une baisse des prix des nouveaux médicaments anticancéreux. Cette action faisait écho à l'appel de 110 oncologues qui dénonçaient une explosion du prix des nouveaux médicaments dits innovants, qu'ils prescrivent, selon des critères (utilisation de biomarqueurs) adaptés pour chaque principe actif (molécule chimique ou anticorps monoclonal).

Dans le premier numéro de la revue NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY de mars 2017, trois commentaires ont été publiés [1, 2, 3], à propos des médicaments mis sur le marché en 2016, qu'ils soient nouveaux (pour quatre d'entre eux) ou qu'ils bénéficient d'une extension dans leurs indications (pour douze d'entre eux). Tous ces médicaments sont listés dans le [Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques](#) de l'Académie nationale de Pharmacie ([dictionnaire.acdapharm.org](http://dictionnaire.acdapharm.org)).

#### À quel coût ?

Depuis la mise sur le marché du rituximab (anticorps monoclonal), en 1999, et de l'**imatinib** (inhibiteur de tyrosine kinases), en 2001, ce ne sont pas moins de 12 anticorps monoclonaux (en pharmacie hospitalière) et une vingtaine d'inhibiteurs de tyrosine kinases (disponibles en officine), ainsi que d'autres médicaments visant diverses cibles des cellules tumorales (dont le **vénetoclax**, inhibiteur de Bcl-2), qui sont à la disposition des oncologues. Très souvent, les AMM ont été délivrées selon une procédure accélérée, après une étude de phase II et des cohortes de patients souvent restreintes. Aux États-Unis, le coût du **vénetoclax** pour le traitement d'un patient atteint d'une leucémie lymphocytaire chronique est de 10 324 dollars (US \$), par mois. Dans ce cas, le taux de réponses objectives est de 80 % et la médiane de durée de la réponse dépasse 12 mois. L'**olaratumab** (anticorps monoclonal qui cible le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes) est utilisé pour traiter des patients atteints d'un sarcome des tissus mous, à un coût de 9 900 US \$ (par période de 21 jours), avec un taux de réponses objectives de 18 % et une médiane de survie sans progression de la tumeur de 8 mois. Pour le **rucaparib** (inhibiteur de la poly-[ADP-ribose]-polymérase 1), utilisé dans le traitement en 3<sup>e</sup> ligne du carcinome ovarien, le coût est de 6 870 US \$ par mois, pour un taux de réponses objectives de 54 % et une médiane de durée de la réponse de 9 mois.

Certes, quelques innovations thérapeutiques ont amélioré l'état de santé de certains patients (mais le gain en qualité de vie est rarement mentionné...), mais avec un coût annuel qui se situe autour de 115 000 US \$ [1].

#### Pour quels bénéfices ?

CM Booth et JC Del Piaggio [3] se sont penchés sur le bénéfice clinique réel de ces nouvelles thérapeutiques (« médecine de précision »), en oncologie — Des approches identiques sont développées, depuis plusieurs années, dans d'autres types de pathologies (hépatites, eczéma, psoriasis, arthrite rhumatoïde...), avec les mêmes interrogations sur le coût des médicaments — . Ils ont évalué les nouvelles molécules ayant bénéficié d'une AMM délivrée par la *Food and Drug Administration* (FDA, États-Unis), en 2015 et 2016, en utilisant deux outils pour quantifier le bénéfice clinique :

1. l'échelle d'évaluation du bénéfice clinique de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO-MCBS, pour *The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale* – [www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale](http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale)) ;
2. l'outil d'évaluation du bénéfice clinique de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO – VF, pour *American Society of Clinical Oncology Value Framework* – [www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/asco-value-framework-update](http://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/asco-value-framework-update)).

Pour les patients, le bénéfice clinique est une prolongation de la survie avec une qualité de vie qui ne soit pas trop dégradée par les effets indésirables des thérapies [4]. Après l'analyse de 277 essais cliniques randomisés (menés entre 2011 et 2015), les auteurs ont observé que, dans 50 % de ces essais, le devenir des patients s'était amélioré

avec le traitement (par rapport aux groupes contrôles), mais que dans seulement 31 % de ces essais considérés comme positifs, un bénéfice clinique réel était validé, selon l'échelle ESMO-MCBS, soit — au final — seulement 15 % des 277 essais qui démontrent un réel bénéfice clinique ! De plus, parmi ces 276 essais, il s'est avéré que seuls 70 d'entre eux avaient un effectif suffisant pour réaliser une analyse statistique pertinente !!! Par ailleurs, ils démontrent qu'il n'y a pas de corrélation entre l'échelle ESMO-MCBS et l'outil ASCO-VF : la première est orientée vers la détermination des seuils à partir desquels le bénéfice clinique est avéré, mais ceci est destiné essentiellement pour les dossiers soumis aux Agences réglementaires, tandis que le second outil est un guide pour les décisions à prendre dans la relation médecin – patient, incluant le rapport bénéfice – coût. Dans leur analyse, ils montrent que l'olatumab (*vide supra*) apporte effectivement un bénéfice clinique (échelle ESMO-MCBS). Et, pour le **lenvatinib** (un inhibiteur de tyrosine kinase destiné au traitement du cancer de la thyroïde, AMM en 2015), il obtient un score très élevé avec l'outil ASCO-VF, qui reflète une survie sans progression significative (de 18 mois contre trois mois et demi pour le placebo). Mais, selon l'échelle ESMO-MCBS, le score est de niveau 3 sur 5, qui ne franchit pas le seuil (supérieur à 4) et qui, ainsi, ne démontre pas de bénéfice clinique.

En conclusion, il est indéniable qu'une partie des nouveaux médicaments introduits en oncologie, depuis 2001, a apporté de nouveaux espoirs pour les patients, souvent dans des cancers qui, auparavant, ne bénéficiaient que de soins palliatifs. Il reste néanmoins à forger de nouveaux outils pour évaluer réellement le bénéfice clinique (incluant la qualité de vie). Il reste également aux entreprises pharmaceutiques à planifier des essais cliniques qui aient des objectifs mieux définis et qui permettent de mettre en évidence le réel bénéfice clinique (nous avons constaté ci-dessus que 15 % seulement d'entre eux atteignent cet objectif ! Les Agences réglementaires et les Assurances qui remboursent les médicaments doivent également travailler à identifier les critères qui sélectionnent les vraies innovations. Enfin, n'oublions pas les Associations de patients et de soutien aux patients qui sont des partenaires à part entière dans cette nouvelle approche.

Sources :

1. Savage P. Approvals in 2016: cost–benefit challenges of new anticancer agents. *Nature Reviews – Clinical Oncology* 2017, March 2017; 14: 1–2.
2. Blumenthal GM, Pazdur R. Approvals in 2016: the march of the checkpoints inhibitors. *Nature Reviews – Clinical Oncology* 2017, March 2017; 14: 131–132.
3. Booth CM, Del Piaggio JC. Approvals in 2016: questioning the clinical benefit of anticancer therapies. *Nature Reviews – Clinical Oncology* 2017, March 2017; 14: 129. 135–136.4.
4. Booth CM, Tannock I. Reflections on medical oncology: 25 years of clinical trials – where have we come and where are we going? *J Clin Oncol* 2008; 26: 6–8.

## **2. Sexe et genre dans les recherches en santé : une articulation innovante**

En matière de santé, femmes et hommes ne sont pas logés à la même enseigne. Au XIX<sup>e</sup> siècle les femmes sont considérées comme « le sexe faible », allant d'indisposition menstruelle en grossesse et ménopause. Aujourd'hui, la perspective a bien changé : l'espérance de vie des femmes dans les pays occidentaux est plus longue que celle des hommes. Les garçons nés en 2014 peuvent compter vivre 79,3 ans, les filles 85,5 ans. Toutefois, si elles vivent plus longtemps que les hommes, elles passent aussi plus d'années qu'eux en mauvaise santé et présentent des taux de morbidité bien différents de ceux des hommes aux différents stades de la vie et pour nombre de pathologies. Les différences purement biologiques sont loin d'être seules en cause. Ainsi, les rôles sociaux et les activités professionnelles des unes et des autres les conduisent à ne pas être exposés aux mêmes nuisances de santé. Les représentations sociales liées au genre féminin ou masculin influent sur l'attitude des patients et du corps médical. Comparées aux hommes, les femmes adoptent moins de comportements à risque, consultent davantage, prennent mieux leurs traitements, s'impliquent plus dans les politiques de prévention. Les pratiques des médecins se construisent aussi différemment selon le sexe de leurs patients. Par exemple, l'infarctus de myocarde est sous-diagnostiqué chez les femmes. Une patiente qui se plaint d'oppression dans la poitrine se verra prescrire des anxiolytiques, alors qu'un homme sera orienté vers un cardiologue. Inversement, l'ostéoporose est sous-diagnostiquée chez les hommes, car elle est considérée, à tort, comme une maladie de femmes ménopausées. Depuis 2014, le groupe de réflexion « Genre et Recherche en Santé » du Comité d'éthique de l'Inserm travaille sur les enjeux éthiques des inégalités de santé entre les femmes et les hommes et sur les moyens d'améliorer les pratiques de recherche et de clinique (consulter les rapports). Pour sensibiliser les médecins, les chercheurs et les acteurs de la société civile investis dans la santé publique, le comité organise une conférence internationale (JRS Inserm) sur le thème « Sexe et Genre dans les Recherches en Santé » qui se tiendra les 23 novembre 2017, à Paris, dans l'auditorium de l'institut Imagine, Campus de l'hôpital Necker. Le colloque est ouvert à tous les publics. Auteurs de cet éditorial : Jennifer Merchant et Catherine Vidal du « Groupe Genre et recherche en santé du Comité d'éthique de l'Inserm ».

Sources :

Springer K., Mager Stellman J, Jordan-Young R. «Beyond a catalogue of differences: A theoretical frame and good practice guidelines for researching sex/gender in human health», *Social Science & Medicine*, 2012; 74:1817–1824

Klinge I, Wiseman C. *Sex and Gender in Biomedicine*, University of Gottingen, Akron Press, 2012  
EU/US programme: Gendered Innovations in Science, Health & Medicine, Engineering, and Environment

<http://genderedinnovations.stanford.edu/>

<http://ec.europa.eu/research/science-society/>

Notes du groupe de réflexion Genre et recherche en santé du Comité d'éthique de l'Inserm, <http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/l-ethique-a-l-inserm/les-groupes-de-reflexion-thematique-du-comite-d-ethique>

Dossier d'information de l'Inserm, <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/sexe-genre-et-sante>

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 3. Dupilumab et dermatite atopique (C)

Après analyse des résultats des études LIBERTY AD SOLO 1 et SOLO 2 qui ont été publiés dans la revue *The New England Journal of Medicine*, la FDA a approuvé le **dupilumab** (DUPIXENT®) développé par Sanofi et Regeneron. Le dupilumab est un anticorps monoclonal se fixant sur la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine-4 (IL-4). Il inhibe la voie de ce dernier ainsi que celle de l'interleukine-13 (IL-13). Ce médicament, prescrit en solution injectable, est le premier et le seul médicament biologique approuvé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, affection mal contrôlée par des traitements topiques soumis à prescription médicale, ou chez lequel ces traitements sont déconseillés. La dermatite atopique est une pathologie allergique sévère touchant la peau, évoluant par poussées, de diagnostic uniquement clinique et dont le seul traitement actuel est symptomatique.

Dans le cadre de ces études de phase III réalisées sur un total de 1379 adultes, le traitement par dupilumab en monothérapie a significativement réduit la gravité globale de la maladie, la résolution des lésions cutanées, le prurit et la qualité de vie des patients. Tous ont été évalués selon l'échelle IGA en 5 points. Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement prévus dans cette étude : dupilumab 300 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine, dupilumab 300 mg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, ou placebo pendant 16 semaines, avec une dose de charge initiale de 600 mg de dupilumab par voie sous-cutanée ou de placebo. Les résultats ont été obtenus après 16 semaines de traitement.

Le rôle fondamental de la voie de signalisation IL-4 — IL-13 dans le processus inflammatoire de la dermatite atopique est ainsi mis en exergue. Le rôle de cette voie dans d'autres maladies inflammatoires, comme l'asthme et la polyposse naso-sinusienne, devrait faire partie du développement clinique du dupilumab, selon les responsables de ces études.

Source :

Mennini M, Dahdah L, Fiocchi A. Two Phase III Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N England J Med*. 2017; 376(11): 1090.

### 4. Un nouveau succès de la thérapie génique dans la myopathie myotubulaire

La myopathie myotubulaire est une maladie génétique grave, liée à l'X, et qui touche 1 garçon nouveau-né sur 50 000. Elle est due à des mutations du gène *MTM1* codant la myotubularine, une protéine impliquée dans le fonctionnement des cellules musculaires squelettiques. Dans sa forme la plus grave, elle entraîne une hypotonie et faiblesse musculaire généralisée et la mort de l'enfant dans les premières années de vie. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace pour cette maladie rare très sévère.

Une équipe française Inserm de Généthon, associée à une équipe américaine de l'Université de Washington, vient de développer un vecteur viral adénoassocié exprimant la myotubularine (produit du gène *MTM1*) canine sous un promoteur spécifique du muscle, la desmine. Ce produit de thérapie génique (rAAV8-cMTM1) a été administré à plusieurs doses et par une simple injection intraveineuse — et non plus par perfusion locorégionale comme c'était le cas antérieurement, à des chiens âgés de 10 semaines, porteurs de cette mutation (modèle p.N155K), atteints de

la maladie et montrant déjà des symptômes. Après 9 mois d'observation, les chercheurs ont constaté la restauration de la force dans l'ensemble des muscles des chiens, les rendant semblables à des chiens en bonne santé. Fort de ces résultats, à la fois sur le plan de la voie d'administration et de la bonne dose pouvant corriger l'ensemble des anomalies musculaires du corps, il reste à mettre en œuvre des études précliniques toxicologiques réglementaires, dans la perspective d'un essai clinique de phase I/II chez les enfants atteints de cette myopathie. Cette étude a bénéficié du soutien financier du Téléthon et du Myotubular Trust.

Source :

Mack DL, Poulard K, Goddard MA, Latournerie V, Snyder JM, Grange RW, et al. Systemic AAV8-mediated gene therapy drives whole-body correction of myotubular myopathy in dogs. *Mol Ther* 2017, 25(4): 839–854. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.02.004

## **5. L'urumine : un peptide antigrippal issu de la peau de grenouille.**

Si la vaccination est encore la meilleure manière de se protéger contre la grippe, force est de constater que la recherche de médicaments antigrippaux reste très insuffisante et que les virus grippaux sont le plus souvent résistants aux molécules antigrippales actuellement disponibles. Or, la recherche dans ce domaine vient de profiter d'une découverte pour le moins originale dans la mesure où l'on vient de découvrir qu'un peptide issu de la peau d'une grenouille du sud de l'Inde, l'urumine, était doué de propriétés virucides pour le virus de la grippe porteur de l'hémagglutinine H1 et qu'il restait efficace contre les souches H1– résistantes aux traitements antigrippaux habituels, sans pour autant exercer de propriétés toxiques pour les globules rouges humains. L'urumine cible de manière très sélective la même région hémagglutinine du virus que les anticorps que l'on utilise en vaccinologie contre la grippe. En microscopie électronique, il a été vérifié que l'urumine détruisait physiquement le virus influenza et qu'il protégeait de la mort des souris « naïves » infectées par ce virus. L'urumine serait donc le premier représentant des traitements antiviraux utilisables contre le virus grippal. Dommage qu'il ne soit actif que contre les souches porteuses de l'hémagglutinine H1.

Source :

Holthausen DJ, Lee SH, Kumar VT, Bouvier NM, Krammer F, Ellebedy AH, et al. An amphibian host defense peptide is virucidal for human H1 hemagglutinin-bearing influenza viruses. *Immunity*, 2017, 46(4): 587–595. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.018.

## **6. Lymphocytes T et sclérose en plaques : le yin et le yang.**

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central entraînant une destruction progressive de la gaine de myéline entourant les axones, indispensable à leur protection et à la transmission de l'influx nerveux. La capacité à réparer efficacement la myéline est donc un facteur clé pour stopper la progression de la maladie. Comprendre pourquoi la SEP progresse plus rapidement chez certains patients que d'autres, et pourquoi certains arrivent à régénérer leur myéline, et d'autres pas, sont des questions essentielles auxquelles des chercheurs de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière viennent d'apporter un début de réponse dans un article publié dans la revue *Brain*.

Dans la sclérose en plaques, les lymphocytes T attaquent la myéline comme s'il s'agissait d'un virus, ce qui est anormal, mais ce sont également eux qui organisent, plus ou moins bien, la réparation de celle-ci. Les lymphocytes activent les macrophages et la microglie qui attirent de nouvelles cellules souches sur le site de la lésion pour réparer la myéline endommagée. Or, chez certains patients, les lésions sont complètement réparées alors que chez d'autres, une fois la lésion apparue, elle ne se répare jamais.

Pour mieux comprendre ce phénomène, les chercheurs ont greffé des lymphocytes provenant de donneurs sains ou de patients atteints de SEP au niveau de lésions démyélinisées de la moelle épinière de souris. Les chercheurs ont pu montrer que le problème ne se trouvait pas au niveau de la première phase de recrutement des cellules capables de réparation, mais au niveau de la différenciation de ces cellules pour réparer la myéline. Chez les patients à forte capacité de remyélinisation, les lymphocytes envoient des signaux appropriés pour activer la microglie qui entraîne la différenciation des cellules souches et la réparation de la myéline. Dans le cas de patients à faible capacité de remyélinisation, les lymphocytes T ne permettent pas cette activation de la microglie.

En comparant les profils de sécrétion des lymphocytes T issus de patients à forte ou faible capacité de remyélinisation, les chercheurs ont mis en évidence 3 molécules associées à une bonne remyélinisation et 3 molécules associées à une mauvaise. Parmi ces dernières se trouve la molécule CCL19, associée à une faible capacité de remyélinisation. Les chercheurs forment l'hypothèse selon laquelle l'inhibition de cette molécule permettrait aux macrophages d'atteindre un état d'activation et pourrait donc agir sur le profil de remyélinisation des patients.



Les cellules microgliales et les macrophages étant des facteurs essentiels dans la coordination de la réparation, ces résultats pourraient aussi apporter des éléments supplémentaires pour l'aide au diagnostic et au traitement dans d'autres pathologies comme la sclérose latérale amyotrophique, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Source :

El Behi M, Sanson C, Bachelin C, Guillot-Noël L, Fransson J, Stankoff B, et al. Adaptive human immunity drives remyelination in a mouse model of demyelination. *Brain*, 2017; 140(4): 967-980. doi : 10.1093/brain/awx008.

## 7. Microbiote et réponse aux immunothérapies du cancer

Trois équipes françaises (APHP, INRA et Gustave Roussy) viennent de faire une découverte importante concernant le rôle du microbiote intestinal dans la réponse aux immunothérapies du cancer, découverte qui augure du traitement personnalisé dans ces maladies.

Les chercheurs ont étudié le microbiote intestinal de 26 patients atteints de mélanome avec des métastases et traités par l'anticorps monoclonal **ipilimumab** (une immunothérapie par anticorps anti-CTLA4 mobilisant le système immunitaire du patient pour combattre la maladie). Le traitement est efficace chez une partie seulement des malades, et au prix d'effets indésirables sérieux, tels que des entérocolites qui ressemblent à la maladie de Crohn.

Les équipes ont montré que la composition du microbiote intestinal permet de reconnaître à l'avance les malades pour lesquels le traitement sera bénéfique, ou non, et ceux qui vont développer une entérocolite. Les patients présentant une flore riche en bactéries *Faecalibacterium* et autres Firmicutes (notamment *Faecalibacterium prausnitzii*, *Gemmiger formicilis* et d'autres bactéries produisant du butyrate) sont dits de « profil A » et ont une meilleure réponse au traitement que les patients dont le microbiote est riche en bactéries du type *Bacteroides* (dits de « profil B »). Par ailleurs, les patients présentant le profil A sont davantage sujets aux entérocolites que les patients du profil B.

Ces résultats constituent une nouvelle étape vers le traitement personnalisé des cancers et confirment le rôle du microbiote dans la réponse aux immunothérapies du cancer. Enfin, ils constituent une étape majeure vers une manipulation de la composition de la flore intestinale, afin d'améliorer l'efficacité de l'immunothérapie. Des recherches restent cependant à mener pour limiter les effets secondaires induits par le traitement.

Source :

Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*, 2017; mar 27. doi : 10.1093/annonc/mdx 108

## 8. La protéine CD32a : un biomarqueur des « cellules réservoirs » du VIH

L'identification des « cellules réservoirs » abritant le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les patients sous trithérapie, reste un problème majeur à résoudre. Le virus peut en effet y rester en latence pendant plusieurs dizaines d'années, échappant ainsi à la réponse immunitaire et aux traitements antirétroviraux, mais toujours capable de se remultiplier massivement en cas d'arrêt du traitement et donc de voir la maladie progresser de nouveau. Il était donc essentiel de pouvoir distinguer les cellules réservoirs infectées par le VIH de leurs cellules homologues saines, très ressemblantes. En comparant par un criblage systématique des protéines de surface les cellules infectées et cellules saines, des chercheurs français ont pu identifier la protéine CD32a codée par un gène parmi les 103 qui sont surexprimés (dont 16 de surface) de manière spécifique par les cellules infectées. Ce marqueur des cellules réservoirs a été testé *in vitro* puis *in vivo* à partir de prélèvements de sang issus de 12 patients vivant avec le VIH et sous traitement. Les cellules exprimant le marqueur étaient quasiment toutes porteuses du VIH et l'activation *in vitro* de ces cellules a induit une production de virus capables de réinfecter des cellules saines, tandis que leur élimination a provoqué un retard important de la production virale.

Cette découverte ouvre non seulement la voie à une meilleure connaissance fondamentale des réservoirs viraux, qui pourront désormais être isolés facilement et analysés directement, mais devrait aussi déboucher sur des stratégies thérapeutiques visant à éliminer de l'organisme le virus latent.

Source :

Descours B, Petitjean G, Lopez-Zaragoza JL, Bruel T, Raffel R, Psomas C, et al. CD32a is a marker of a CD4T-cell HIV reservoir harbouring replication-competent provirus. *Nature*, 2017; 543(7646): 564-567. doi : 10.1038/nature21710.

## 9. Troubles psychiatriques et exposition *in utero* au distilbène

Comme on le sait, le **diéthylstilbestrol** (DES), œstrogène de synthèse et perturbateur endocrinien, a été prescrit pendant plusieurs dizaines d'années durant la grossesse, et dans le monde entier, en vue de limiter le risque de fausses couches. La consommation de cette substance peut être considérée comme le paradigme d'une exposition, certes limitée dans le temps, mais à fortes doses et durant une fenêtre particulièrement vulnérable de la vie, à un perturbateur endocrinien chez l'homme. Des cancers gynécologiques et des malformations urogénitales ont été décrits chez les individus exposés *in utero* et des effets sur plusieurs générations ont également été suggérés.

Des études chez l'animal ont permis d'identifier des modifications épigénétiques (et notamment de la méthylation de l'ADN) après exposition au DES, mais ce mécanisme reste encore très discuté. Pour y répondre, des investigateurs français ont recherché l'existence d'une possible corrélation entre l'exposition prénatale au DES, associée à une méthylation de l'ADN, et une possible majoration du risque d'apparition de troubles psychotiques.

En vue de constituer une cohorte, l'association d'usagers Hhorages (Halte aux HORmones Artificielles pour les Grossesses) a facilité le recrutement par l'équipe de 247 individus, nés de mères à qui l'on a prescrit du DES durant leurs grossesses. Les analyses ont porté sur 69 participants rencontrés en face-à-face, ce qui a permis de poser des diagnostics psychiatriques grâce à des questionnaires standardisés. Par la suite, une prise de sang a permis de conduire l'ensemble des analyses moléculaires. Les sujets exposés ont été comparés à leurs frères et sœurs non exposés. Cette comparaison intrafamiliale permet de prendre en compte le patrimoine génétique et environnemental en commun.

Au final, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les individus exposés et non exposés au niveau de la méthylation de leur ADN. En revanche, dans un échantillon d'individus exposés au DES et souffrant d'un trouble psychotique (en comparaison à des sujets exposés ne souffrant pas d'un tel trouble), les chercheurs ont identifié une région différentiellement méthylée comprenant le gène *ZPF57*. Ce résultat suggère que l'altération de l'expression de ce gène, connu par ailleurs pour jouer un rôle dans le neurodéveloppement, pourrait avoir un lien avec l'émergence des troubles psychiatriques chez les sujets exposés. Le sujet reste donc très ouvert.

Source :

Rivollier F, Chaumette B, Bendjemaa N, Chayet M, Millet B, Jaafari N, et al. Methylomic changes in individuals with psychotia, prenatally exposed to endocrine disrupting compounds: lessons from diethylstilbestrol. *PLoS One* 2017, 12(4): e0174783; doi:10.1371/journal.pone.0174783.

## « Biotechs » dans le domaine de la santé

### 10. *ACTICOR Biotech*

*ACTICOR Biotech* est une société de biotechnologie, créée fin 2013, actuellement hébergée à l'hôpital Bichat, qui se concentre sur le traitement du très délicat problème de l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi). Issue des travaux de trois chercheurs de l'Inserm (Martine Jandrot-Perrus, Philippe Billiald et Christian Gachet) *ACTICOR Biotech* propose un traitement très prometteur et sans équivalent, à savoir un fragment Fab d'un anticorps humanisé (ACT017) permettant la résorption d'un caillot sans entraîner d'hémorragie. Cet anticorps pourrait soit compléter le seul traitement thrombolytique aujourd'hui approuvé, soit être administré seul dans les cas où le thrombolytique ne pourrait plus être donné, car la fenêtre de repermeabilisation de l'artère coupable dans l'AVCi reste réduite (de 4 à 5 heures). Une phase d'essai clinique est prévue pour fin 2017.

Source : [www.acticor-biotech.fr](http://www.acticor-biotech.fr)

---

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n°48 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Liliane Grangeot-Kéros,