



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° 58

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. Les siARN et les micro-ARN, nouveaux médicaments : similitudes et différences

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Hétérocomplexes des récepteurs à l'adénosine : un pour tous, tous pour un ! (F)
3. Une innovation en matière de traitement de la dépendance au cannabis (suite) (P)
4. Ostéopontine et graisse épicaudique : deux nouveaux acteurs du vieillissement cardiaque (F)
5. Le baricitinib, un inhibiteur des Janus kinases (C)
6. Des bactéries du microbiote intestinal qui protègent de la typhoïde (F)

« Biotechs » dans le domaine de la santé

7. ALLECRA THERAPEUTICS (ALLECRA.COM)
8. ENTEROME (ENTEROME.FR)
9. GAMMAMABS (GAMMAMABS.COM)

1. Les siARN et les micro-ARN, nouveaux médicaments : similitudes et différences

Les petits ARN interférents, les **siARN** (en anglais, siRNA, *small interfering ribonucleic acids*) et les **micro-ARN** ont été découverts, il y a environ 25 ans. Le premier micro-ARN (lin-4) a été identifié chez le ver *Caenorhabditis elegans* par Victor Ambros, un biologiste du développement, et ses collègues Rosalind Lee et Rhonda Feinbaum, en 1993. Ces ARN ont de courtes séquences (de 20 à 25 nucléotides). Ils fonctionnent comme des régulateurs endogènes de gènes qui contrôlent les différents stades de développement des organismes vivants (plantes, animaux, humains). En 1999, il est montré que le blocage (ou l'extinction) de l'expression d'un gène (en anglais *gene silencing*) est accompagné(e) de la présence d'ARN ayant une séquence d'environ 20 à 25 nucléotides, qui correspondent à la séquence qui déclenche l'extinction. Peu de temps après, la conversion directe d'ARN doubles brins en siARN de 21 à 23 nucléotides est documentée. Ces découvertes sont reconnues par le Comité Nobel qui attribue le Prix Nobel de médecine et de physiologie, en 2006, à deux chercheurs américains, Andrew Z. Fire et Craig C. Mello.

En 2011, les micro-ARN sont reconnus comme faisant partie d'une classe de petits (ou courts) ARN régulateurs dans les plantes et chez les animaux. Dès lors, les deux catégories, siARN et micro-ARN, sont très proches : les micro-ARN fonctionnant comme régulateurs de gènes endogènes et les siARN comme défenseurs de l'intégrité du génome, en réponse à des acides nucléiques étrangers ou invasifs (virus, transposons, transgènes).

Aujourd'hui, les micro-ARN et les siARN sont de nouveaux agents thérapeutiques dont la fonction est d'éteindre les gènes impliqués dans certaines pathologies (cancers, infections virales...). Les micro-ARN et siARN partagent un certain nombre de caractéristiques : ils exercent leur pouvoir d'extinction de gènes au niveau post-translational en ciblant des ARN messagers (ARNm). Cependant, leurs mécanismes d'action et leurs applications cliniques sont distincts. La différence majeure entre les siARN et les micro-ARN réside dans le fait que les siARN ne ciblent qu'un ARNm bien défini, alors que les micro-ARN peuvent viser plusieurs cibles. Les approches thérapeutiques basées sur l'utilisation de siARN impliquent l'introduction de ces siARN synthétiques dans les cellules cibles pour provoquer une interférence entre ARN, afin d'annihiler l'expression de l'ARNm visé. Au contraire, les approches thérapeutiques basées sur des micro-ARN sont doubles : inhibition par un micro-ARN (approche antisens) et remplacement d'un micro-ARN (mimes de micro-ARN).

En résumé, les siARN et les micro-ARN ont des propriétés physicochimiques similaires, mais des fonctions distinctes. Ainsi, les exigences sur la conception de la séquence et les applications thérapeutiques sont différentes. Pour le développement thérapeutique des siARN et des micro-ARN, il faut faire face à des barrières identiques : faible stabilité *in vivo*, bien que des modifications chimiques des doubles brins (bases nucléiques et liaisons entre les bases) apportent une meilleure stabilité ; délivrance dans l'organisme ; et, effets hors cible. Quelques exemples d'amélioration : pour les siARN, on peut modifier le brin « guide » avec une terminaison 5' relativement instable (avec une base U en position 1), garder un rapport G/C entre 30 % et 64 %, éviter les séquences qui ressemblent à des micro-ARN déjà identifiés. Pour les micro-ARN, on procède à des modifications chimiques du groupe 2'-OH du ribose en 2'-O-méthyl (2'-O-Me), en 2'-fluoro (2'-F), ou en 2'-O-méthoxyéthyl (2'-O-MOE), à des insertions de nucléotides bloqués (voir Figure 1) — ou LNA (*locked nucleic acids*) — ou avec un cycle ribose ouvert (absence de liaison carbone C4' – carbone C3') — ou UNA (*unlocked nucleic acids*) et au remplacement de la chaîne phosphodiester par une chaîne phosphorothioate.

Ensuite, il faut résoudre le problème de l'administration *in vivo* et de la délivrance de ces ARN de petite taille : perméation des membranes cellulaires, protection contre la dégradation de la molécule ou de l'ouverture du double brin. Plusieurs solutions ont d'ores et déjà été proposées : vecteurs viraux, vecteurs non viraux, systèmes polymériques ou polylipidiques, ou greffage de résidus N-acétyl- α -D-galactosamine (NAcGal) qui facilitent la pénétration de l'inclisiran (voir Figure 2) dans les cellules hépatiques via les récepteurs des asialoglycoprotéines. Des injections locales (yeux, poumons) sont possibles.

Malgré ces difficultés, une trentaine de siARN font l'objet d'essais cliniques pour traiter différentes pathologies monogéniques (hémophilie, amyloïdose à la transthyrétine, fibrose hépatique...). Les micro-ARN sont plus orientés vers les maladies polygéniques (cancers, désordres neurodégénératifs...).

Et, l'on peut noter les Autorisations de mise sur le marché (AMM) du premier siARN de la classe des « *sirans* », l'**inclisiran** évoqué ci-dessus, qui permet de faire baisser le niveau de synthèse de la proprotéine convertase subtilisine – kexine de type 9 (acronyme anglais PCSK9, pour *protein convertase subtilisin/kexin type 9*) et à terme de LDL-cholestérol, chez des patients à risque cardiovasculaire élevé.

La protéine PCSK9, intracellulaire et extracellulaire provoque une hypercholestérolémie en réduisant le nombre des récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL, pour *low-density lipoproteins*) des hépatocytes. Dans la classe des micro-ARN, le **miravirsén** (voir Figure 3) a également obtenu une AMM pour le traitement de l'hépatite C.

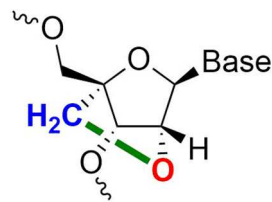


Figure 1. Acide nucléique bloqué

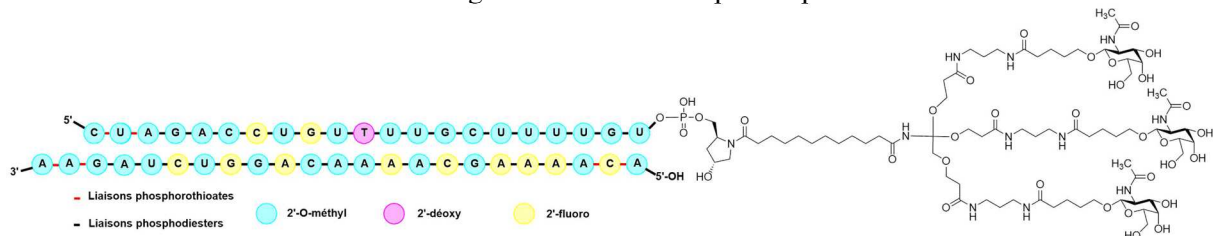


Figure 2. Inclisiran

(3'-5')(P-thio)(mC-dC-A-dT-dT-G-T-dC-dA-mC-dA-mC-dT-mC-mC

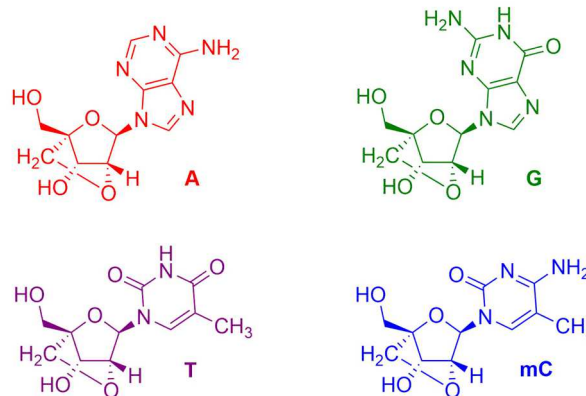


Figure 3. Miravirsén

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Hétérocomplexes des récepteurs à l'adénosine : un pour tous, tous pour un !

Les récepteurs à l'adénosine forment une famille singulière par la nature même de leur agoniste naturel, l'adénosine, un « neuromodulateur ». Après sa formation liée au métabolisme énergétique, l'adénosine n'est pas libérée dans un espace synaptique bien défini et atteint ses récepteurs par diffusion dans l'espace extracellulaire. Ces récepteurs sont très exprimés par les neurones et les cellules gliales du système nerveux central, siège d'un métabolisme énergétique très intense. Autre singularité de ces récepteurs, en particulier le A2A, c'est qu'ils ont une forte capacité à s'associer et à interagir par couplage allostérique avec d'autres récepteurs associés à des protéines G, voire même avec un canal ionique pour former des hétérocomplexes dont les conséquences fonctionnelles sont très importantes, notamment dans les pathologies neurodégénératives ¹.

Ainsi, l'activation du récepteur de l'adénosine A2A sous la forme d'un trimère regroupant ce dernier avec le récepteur D2 de la dopamine et le récepteur canal NMDA du glutamate se traduit par une désinhibition de ce dernier avec entrée massive de calcium conduisant à la mort cellulaire.

De même, l'interaction entre deux récepteurs du glutamate, le récepteur ionotrope NMDA (acide *N*-méthyl-D-aspartique) et le récepteur métabotrope Glu5 (mGluR5, Glu pour glutamate) activerait également le récepteur NMDA par formation d'un trimère avec le récepteur A2A de l'adénosine.

Le récepteur A2A possède aussi la capacité de former un hétérocomplexe avec l' α -synucléine. En présence d'adénosine, l'activation du récepteur A2A entraîne l'agrégation de la synucléine et la formation de corps de Lewy qui conduisent aussi à la mort neuronale. Inversement, la réduction de l'activité de ce récepteur par un antagoniste, ou sa délétion, prévient l'agrégation toxique de l' α -synucléine². Enfin, le récepteur A2A, possiblement associé aux récepteurs cannabinoïdes, est aussi exprimé au niveau des cellules gliales et l'accroissement d'activité de cet hétérocomplexe entraînerait une inflammation également associée à un processus neurodégénératif.

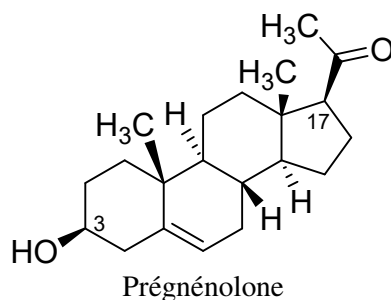
On est donc bien loin du temps où l'on concevait l'interaction ligand – récepteur comme « la clef dans la serrure ». Dans une revue récente, R. Franco et G. Navarro³ soulignent tout l'intérêt de pouvoir agir sur ces complexes d'hétérorécepteurs dans une perspective de neuroprotection en recherchant des molécules ayant la capacité de reconnaître les différents sites de ces complexes. Des molécules à spécificités multiples reconnaissant les sites de chaque récepteur de manière indépendante, ou en construisant des molécules agissant sur des sites de liaison dont la disposition respecte les caractéristiques spatiales de ces complexes sont à l'étude.

Sources :

1. Borroto-Escuela DO, Hinz S, Navarro G, Franco R, Müller, Fuxe K. Understanding the role of adenosine A2AR heteroreceptor complexes in neurodegeneration and neuroinflammation. *Frontiers in Neuroscience* 2018; 12–43. doi.org/10.3389/fnins.2018.00043
2. Franco R, Navarro G. Adenosine A2A receptor antagonists in neurodegenerative diseases: Huge potential and huge challenges. *Frontiers in Psychiatry* 2018; 9–68. doi.org/10.3389/fpsy.2018.00068
3. Ferreira DG, Batalha VL, Vicente Miranda H, Coelho JE, Gomes R, et al. Adenosine A2A receptors modulate α -synuclein aggregation and toxicity. *Cereb Cortex* 2017; 27:718–730. doi: 10.1093/cercor/bhv268

3. Une innovation en matière de traitement de la dépendance au cannabis (suite)

Dans la Lettre N° 54 de Veille scientifique (Académie nationale de Pharmacie) ont été évoqués les travaux que Pier Vincenzo Piazza et son équipe du Neurocentre Magendie, à Bordeaux, mènent depuis plusieurs années sur la physiopathologie de la transition vers l'addiction. Ils ont montré que la résistance ou la vulnérabilité aux drogues n'est pas une forme d'insensibilité ou de sensibilité aux produits, mais plutôt la capacité de s'adapter ou pas aux effets des drogues. Il existerait donc une résilience active aux drogues qui permettrait au plus grand nombre de sujets de déployer des réponses biologiques leur permettant de s'adapter aux effets négatifs de ces substances et de ne pas développer d'addiction. Ils ont cherché à identifier les mécanismes de résilience endogènes, comme étant une voie très prometteuse pour développer de nouveaux traitements de l'addiction. En suivant cette ligne de recherche, ils ont pu démontrer que l'exposition à de très fortes doses du principe actif du cannabis, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), active un mécanisme de défense endogène qui protège le cerveau des effets du toxique. En effet, une activation très importante des récepteurs endocannabinoïdes endogènes CB₁ par le THC déclenche la synthèse de prégnénolone dont les concentrations cérébrales augmentent d'environ 3000 %. La prégnénolone se révèle être le premier inhibiteur endogène « *signalisation cellulaire spécifique* » jamais décrit. En dépit de cette action très sélective, la prégnénolone inhibe la quasi-totalité des effets comportementaux du THC. Malheureusement, cette molécule ne peut être utilisée comme médicament en raison de sa demi-vie biologique trop courte et de sa très faible absorption orale. La conversion enzymatique s'effectuant sur les carbones 3 et 17, après plusieurs années de recherche, l'équipe a mis au point des dérivés non métabolisables en C3 et C17 de la prégnénolone (acronyme C3,17-NMPD pour C3,17-*non-metabolized pregnenolone derivatives*). La plus avancée de ces molécules est l'AEF0117 qui bloque uniquement les synapses activées par le cannabis, pour laquelle des tests cliniques sont en cours avec l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA). Un déploiement du médicament sur le marché est prévu fin 2024. Il s'agit donc là d'une nouvelle classe de médicaments psychoactifs dont le mécanisme est unique dans la pharmacopée.

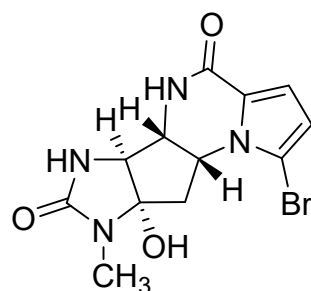


Source : Busquets-Garcia A, Soria-Gómez E, Redon B, Mackenbach Y, Vallée M, Chaouloff F, Varilh M, Ferreira G, Piazza PV, Marsicano G. Pregnenolone blocks cannabinoid-induced acute psychotic-like states in mice. *Mol Psychiatry* 2017; 22(11): 1594–1603. doi: 10.1038/mp.2017.4

4. Ostéopontine et graisse épiscopardique : deux nouveaux acteurs du vieillissement cardiaque.

On le sait depuis longtemps, le vieillissement induit des modifications structurales et fonctionnelles cardiaques importantes dues, notamment, à l'augmentation de la fibrose interstitielle et au dépôt de protéines de la matrice extracellulaire. Il en résulte un accroissement de la rigidité du cœur, source de « remodelage » et, à long terme, d'insuffisance cardiaque. Or, on vient de découvrir qu'une de ces protéines matricielles, l'ostéopontine (OPN), dont la principale source biologique est le tissu adipeux viscéral, ici surtout la graisse épiscopardique qui recouvre le cœur, joue un rôle particulièrement important dans ce processus de remodelage cardiaque lié au vieillissement.

Cette découverte, publiée dans la revue *Circulation*, a été faite en comparant — sur 24 mois — la structure et les fonctions cardiaques de souris sauvages et de souris déplétées en OPN (OPN^{-/-}). Les taux plasmatiques d'OPN augmentent régulièrement dans le sang des souris sauvages, en même temps que s'accroît leur graisse épiscopardique. Or, ce phénomène n'existe pas chez les souris OPN^{-/-} et il disparaît chez les souris sauvages quand on leur enlève chirurgicalement la graisse épiscopardique. De manière concomitante et parallèle à l'augmentation d'OPN s'accroît la fibrose cardiaque et l'ensemble des facteurs proinflammatoires classiques du remodelage, notamment le facteur de croissance transformant ou TGF- β (en anglais *transforming growth factor* β). Tous ces phénomènes ont pu être reproduits en cultures cellulaires et sont caractérisés par un accroissement des marqueurs classiques de la sénescence (β -galactosidase, p16, etc). Le traitement des souris sauvages par l'agélastatine A (inhibiteurs de la production d'OPN) réverse de manière quasi totale la fibrose et le remodelage cardiaque liés au vieillissement et permet de maintenir une fonction contractile bien supérieure à celle des souris sauvages non traitées.



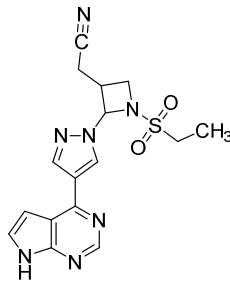
Agélastatine A

Cette preuve de concept met donc en évidence pour la première fois que toute intervention tendant à diminuer la production d'OPN retarde le remodelage cardiaque lié à la sénescence et que le tissu adipeux viscéral, dont la graisse épiscopardique, sont à la source même de cette production d'OPN, protéine qui devient donc une cible thérapeutique majeure pour lutter contre le vieillissement cardiaque.

Source : Sawaki D, Czibik G, Pini M, Ternacle J, Suffee N, Mercedes R, et al. Visceral adipose tissue drives cardiac aging through modulation of fibroblast senescence by osteopontin production. *Circulation* 2018 (March 2). doi: org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031358.

5. Le baracitinib, un inhibiteur des Janus kinases.

Le baracitinib (formule ci-dessous) développé par les Laboratoires Eli Lilly, est une molécule synthétique de la classe des antirhumatismeux modificateurs de la maladie (ARMM ou DMARD, en anglo-saxon, pour *disease-modifying antirheumatic drugs*). Ce composé synthétique agit en inhibant les deux tyrosine kinases, les Janus kinases-1 et -2 (JAK1 et JAK2). Il est indiqué dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde, après échec d'un (ou de plusieurs) traitement(s) de fond, soit en monothérapie, soit en combinaison avec le méthotrexate (MTX).



Baricitinib

Il s'agit de la première demande d'inscription d'un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases JAK1 et JAK2, enzymes impliquées dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, à travers la transduction de signaux de nombreuses cytokines. Ce médicament est donc le premier représentant évalué par la Commission de cette nouvelle classe thérapeutique définie par la Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR, pour *European League against Rheumatism*) comme les ARMM synthétiques ciblés (en anglais, « *targeted synthetic DMARD* ou *tsDMARD*). Le baricitinib a la particularité de s'administrer par voie orale (une fois par jour aux doses de 2 ou 4 mg) contrairement aux traitements de fond biologiques actuellement disponibles, qui s'administrent tous par voie parentérale.

Sa supériorité a été démontrée en association au MTX par rapport à l'adalimumab en association au MTX en deuxième intention (échec du MTX), mais le baricitinib n'a pas été comparé aux alternatives disponibles en troisième intention (notamment le tocilizumab, l'abatacept, ou le rituximab). La Haute Autorité de Santé a estimé que le service médical rendu par le baricitinib était « important ». Toutefois, la Commission de transparence a considéré qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

Le baricitinib est généralement bien toléré et les effets secondaires les plus communément rapportés sont des infections du tractus respiratoire, une augmentation du cholestérol LDL, des nausées et de la thrombocytose.

À l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), son statut a été réexaminé, fin avril 2018, conduisant les laboratoires Eli Lilly à modifier la dose généralement indiquée (2 mg au lieu de 4 mg), réservant ce dernier dosage aux patients les plus réfractaires au traitement.

Sources:

Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2018. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4.

Kremer JM, Schiff M, Muram D, Zhong J, Alam J, Genovese MC. Response to baricitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to csDMARDs as a function of baseline characteristics. *RMD Open (Rheumatic & Musculoskeletal Diseases)* 2018 Jan 13; 4(1): e000581. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000581

6. Des bactéries du microbiote intestinal qui protègent de la typhoïde.

Des chercheurs de l'École de Médecine de l'Université du Maryland ont mis en évidence le fait que certaines espèces de bactéries présentes dans le microbiote intestinal humain protégeraient aussi contre les infections de type typhoïdiennes.

Ainsi, l'efficacité des vaccins contre la typhoïde serait corrélée à une réponse immunitaire du microbiote. C'est ce qui ressort de la composition de ce dernier (16S rRNA *gene profiling*) et de sa fonction (RNA *sequencing* [RNA-seq]), après une exposition à une souche sauvage de *Salmonella enterica* serovar *Typhi* chez l'Homme. Une analyse métatranscriptomique a révélé que les bactéries de type *Methanobrevibacter* (une espèce d'archées méthanogènes, principale espèce d'archées de la flore intestinale humaine et *Firmicutes phylum* (bactéries Gram +) sont particulièrement importantes en termes d'effet protecteur.

L'immunisation avec l'un des deux vaccins atténués oraux contre *S. Typhi* a des effets minimes quant à la composition et la fonction du microbiote intestinal. Les auteurs ont montré que, parmi les sujets ayant été vaccinés contre la typhoïde puis exposés à la bactérie virulente, ceux ayant un microbiote riche en *Methanobrevibacter* présentaient un moindre risque de développer les symptômes de la maladie. En guise d'explication, ces mêmes chercheurs ont postulé que ceci serait dû à une diminution du taux d'oxygène dans l'intestin par ces espèces anaérobies qui produisent du méthane principalement par réduction du CO₂.

Cette découverte pourrait avoir de futures implications dont celles de réduire de telles infections en créant un environnement propice avec ces bactéries.

Rappelons que l'on estime la survenue de 5700 cas de fièvre typhoïde chaque année aux États-Unis, la plupart chez des voyageurs. Dans le monde, cette infection toucherait annuellement 21,5 millions d'individus, causant 200 000 décès.

Source : Zang Y, Brady A, Jones C, Song Y, Darton TC, et al. Compositional and functional differences in the human gut microbiome correlate with clinical outcome following infection with wild-type *Salmonella enterica* Serovar Typhi. MBio 2016; 9(3). pii: e00686-18. doi: 10.1128/mBio.00686-18

« Biotechs » dans le domaine de la santé

7. ALLECRA THERAPEUTICS (ALLECRA.COM)

Cette société, basée dans la Biovallée des Sciences de la vie, à Weil am Rhein, en Allemagne (Allegra Therapeutics GmbH) et à Saint-Louis, dans le Haut-Rhin (Allegra Therapeutics SAS), a été fondée en 2013. Elle focalise ses activités sur le développement de nouveaux inhibiteurs de β -lactamases destinés à combattre les infections provoquées par des bactéries multirésistantes.

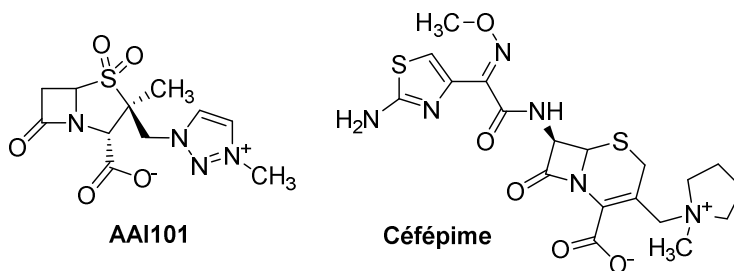
Le produit le plus avancé dans son développement de candidat médicament, en association avec des pénicillines, est l'inhibiteur AAI101, en essais de phase III cette année. Ce dérivé appartient à la classe des sulfones de l'acide pénicillanique : il possède un large spectre d'activité sur de nombreuses β -lactamases, empêchant l'hydrolyse des β -lactamases à spectre élargi (BLSE), des β -lactamases de type TEM (du nom du patient Temoneira), des β -lactamases de la famille SHV (*sulphydryl variant*) ou de la famille CTX-M (céfotaximase-Munich) (cf. Références), mais également sur certaines carbapénémases.

La combinaison céfépime – AAI101 bénéficie auprès de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) d'une procédure d'enregistrement rapide. La combinaison pipéracilline – AAI101 est au stade des essais cliniques de Phase II.

Sources:

Cattoir V. Les nouvelles β -lactamases à spectre étendu (BLSE). Pathologie infectieuse en réanimation (2008). www.mpar.org/article/1/Communication%20MAPAR/qm6segij/Les%20nouvelles%20b%C3%AAta-lactamases%20%C3%A0%20spectre%20%C3%A9tendu%20%28BLSE%29.pdf

Elhani D. Les bêta-lactamases à spectre étendu : le défi s'accroît. Ann Biol Clin (2012); 70(2): 117–140. <https://pdfs.semanticscholar.org/223b/d4c5edfb859b0ccfa9d8b20cd57ff84ee08c.pdf>



8. ENTEROME (ENTEROME.FR)

La société de biotechnologie française Enterome, dont le centre de recherche est maintenant situé dans le « Biocluster Genopole® » d'Évry (Essonne), est spécialisée dans le développement de thérapies innovantes pour le traitement de maladies liées à des anomalies du microbiote intestinal, focalisé sur les maladies inflammatoires de l'intestin (en anglais IBD, pour *inflammatory bowel disease*) et l'immuno-oncologie (IO).

S'appuyant sur une plateforme métagénomique de nouvelle génération, elle développe le composé EB8018, le premier représentant d'une nouvelle classe chimique d'agents oraux, dont l'action restreinte à l'intestin n'entraîne qu'une absorption minimale dans le compartiment sanguin. Il s'agit d'une approche non biologique, non stéroïdienne et non immunomodulatrice du traitement de la maladie de Crohn. Le composé EB8018 bloque l'adhérence, favorisée par l'adhésine fimbriale de type H (FimH), de certaines bactéries proinflammatoires qui envahissent le microbiote des patients (*Escherichia coli* adhérentes et invasives ou *Klebsiella*) aux récepteurs de la paroi intestinale, réduisant ainsi la production de cytokines inflammatoires, dont le facteur de nécrose tumorale (TNF, pour *tumour necrosis factor*).

En immuno-oncologie, le produit EO2315 est le principal candidat-médicament issu de la plateforme technologique d'Enterome, utilisée pour découvrir de nouveaux antigènes bactériens ayant des similitudes avec les antigènes cancéreux. Il a été démontré que ces antigènes bactériens issus du microbiote intestinal déclenchent une forte réponse immunitaire contre les antigènes hôtes exprimés spécifiquement par certaines tumeurs humaines.

9. GAMMAMABS (GAMMAMABS.COM)

La société GammaMabs Pharma a été fondée à Toulouse en juin 2013, et est spécialisée dans le développement d'anticorps monoclonaux thérapeutiques optimisés pour le traitement de patients atteints de cancer.

Le développement de ces biomédicaments est soutenu par la plateforme EMABling® (du Groupe LFB, laboratoire biopharmaceutique ; <http://www.groupe-lfb.com/>), qui permet de développer et de produire des anticorps monoclonaux recombinants à haute activité cytotoxique par une médiation cellulaire dépendante de ces anticorps (ADCC, pour *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), du fait d'un profil de glycosylations amélioré (faible contenu en fucose). Cette technologie a permis de développer le rolédumab (au stade des phases II/III), pour la prévention de l'allo-immunisation materno-fœtale anti-Rhésus-D, et l'ublituximab (anti-CD20) pour le traitement des patients atteints de lymphomes non hodgkiniens résistants au rituximab.

Par ailleurs, la société bénéficie également de la plateforme HuMabFc® (du Groupe LFB) qui permet de fabriquer des anticorps avec une demi-vie rendue plus longue, par une affinité plus grande envers le récepteur néonatal Fc (FcRn).

Le projet phare se focalise actuellement sur l'anticorps monoclonal GM102 qui cible le récepteur de l'hormone antimüllérienne de type 2 (RHAM2, en anglais AMHR2, pour *Anti-Müllerian Human Receptor II*). L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux a conféré à l'anticorps GM102 le statut de médicament orphelin, le 7 février 2018, pour le traitement de cancers gynécologiques exprimant RHAM2.

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 58 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Jean-Pierre Goullé et Claude Monneret.