



# 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° 12

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-up 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

<b>Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation</b>	<b>2</b>
Accord conclu en juin 2013 entre AstraZeneca et Roche	2
Programme national pour la sécurité des patients 2013 / 2017	2
<b>Innovations scientifiques &amp; thérapeutiques</b>	<b>2</b>
1. <i>Le retour des inhibiteurs de PARP (C)</i>	2
2. <i>Transformation de cellules adultes en cellules souches (F)</i>	3
3. <i>Un nouveau coupable pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson (F)</i>	3
4. <i>Cancer de la prostate : mise au point d'un test génétique pour prédire son agressivité? (F)</i>	4
5. <i>Des armes d'origine marine contre le Cancer et la maladie du charbon (F)</i>	4
6. <i>La Saxagliptine et les risques cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 (C)</i>	5
7. <i>Sanofi Pasteur lance une étude de phase III du vaccin candidat contre Clostridium difficile (C)</i>	6
8. <i>Des antidiabétiques dans les pipe-lines (C)</i>	6
9. <i>Comment les bactéries pénètrent les cellules hôtes (F)</i>	7
10. <i>Ouverture d'un nouveau front dans la guerre contre la tuberculose (F)</i>	7
<b>Santé et Environnement</b>	<b>7</b>
11. <i>Les cancers du sein en hausse chez les femmes jeunes</i>	7
12. <i>L'Anses et l'INERIS renforcent leur partenariat</i>	8
13. <i>Évaluation des dangers d'autres composés de la famille des bisphénols</i>	8
<b>Entreprises &amp; Biotechs dans le domaine de la Santé</b>	<b>9</b>
CELLforCURE	9
DOMAIN THERAPEUTICS, INNATE PHARMA	10

## DES GÉNÉRALITÉS SUR L'INNOVATION

### • **Accord conclu en juin 2013 entre AstraZeneca et Roche**

Un accord a été conclu en juin 2013 entre AstraZeneca et Roche pour partager des données de chimie médicinale. Le but est de faciliter l'optimisation de composés, processus qui implique plusieurs cycles de « *drug design* », la synthèse et l'évaluation avant les études cliniques. Ce transfert de savoir devrait permettre une accélération de la mise sur le marché de médicaments.

Par ailleurs, AstraZeneca va déployer une quatrième ligne de production de Symbicort sur son site du Nord, un aérosol destiné au traitement de l'asthme. D'ici le deuxième trimestre 2014, le site d'AstraZeneca de Dunkerque (Nord) disposera de quatre lignes de production de Symbicort. De plus, AstraZeneca a acquis le groupe américain Pearl Therapeutics, Spécialisé dans le traitement des maladies respiratoires, et dont le produit phare, un antagoniste msucarinique le PT003, est dans la Phase III des essais cliniques.

Sources : *Usine nouvelle* du 10 juin 2013 & *Chemical Eng News* du 9 juillet 2013 page 9

### • **Programme national pour la sécurité des patients 2013 / 2017**

Le Programme national pour la sécurité des patients est un projet conçu en transversalité : il est conjointement piloté par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et la Direction générale de la santé (DGS), en association avec la Haute autorité de santé (HAS). L'ensemble des acteurs du système de santé est représenté dans son comité de pilotage.

**Selon l'axe 4 intitulé innovation-recherche**, deux dimensions de la recherche et de l'innovation apparaissent comme prioritaires :

- ✓ La première concerne la recherche sur la sécurité du patient au cours des soins assez peu développée en France. Il s'agit de créer de nouvelles connaissances françaises dans le domaine de la gestion des risques associés aux soins.
- ✓ La deuxième porte sur la sécurité des patients participant à la recherche clinique. Il s'agit de promouvoir de bonnes pratiques de recherche clinique afin d'améliorer la qualité de cette recherche et de minimiser les risques pour les patients.

Source : Programme national pour la sécurité des patients - février 2013

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme\\_national\\_pour\\_la\\_securite\\_des\\_patients\\_2013-2017-2.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/programme_national_pour_la_securite_des_patients_2013-2017-2.pdf)

## INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THÉRAPEUTIQUES

### 1. *Le retour des inhibiteurs de PARP*

La poly (ADP-ribose) polymérase ou PARP, en particulier son isoforme PARP1, est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN endommagé dans des conditions de stress, sous l'influence de radiations, ou en présence de carcinogènes (cf. Lettre n° 1 § 4).

Après plusieurs études antérieures décourageantes, les inhibiteurs de PARP se révèlent aujourd'hui très prometteurs pour le traitement des cancers de l'ovaire et du sein dus à une mutation du gène BRCA. Bien plus, les recherches précliniques et cliniques ont montré que l'activité des inhibiteurs de PARP ne se limitait pas aux mutations de BRCA mais qu'il pouvait avoir également une activité vis-à-vis d'autres cancers déficient en gènes de réparation.

Le point de départ de la mise en cause de l'efficacité de tels inhibiteurs avait démarré avec l'iniparib de Sanofi dont l'essai de phase III chez des femmes atteintes de cancer du sein triple négatif, fut un échec. Dans la foulée, Astra-Zeneca décidait d'arrêter le développement de l'olaparib bien qu'il se soit montré actif sur le cancer de l'ovaire. Outre une mauvaise analyse des résultats, une autre raison invoquée pour cet arrêt était d'ordre galénique. Pour obtenir une dose suffisante, le patient devait avaler 16 capsules par jour.

Pfizer, de son côté, décidait de céder la licence du rucaparib à Clovis Oncology suivi en cela par Merck qui cédait celle du niraparib à Tesor.

Deux données essentielles ont bouleversé la donne :

1. l'iniparib n'est pas un inhibiteur de PARP comme on l'a longtemps cru ;
2. une meilleure formulation a été mise en place pour l'olaparib.

INHIBITEURS	PARP1	PARP2	Other
Veliparib (ABT-888)	+++	+++	
Rucaparib (AG-014699, PF-01367338)	+++		
Olaparib (AZD 2281)	+++	+++	
BMN 673	++++		
MK-4827 (Niraparib)	+++	+++	

Actuellement ce sont sept inhibiteurs de PARP qui sont en développement mais afin d'éviter les écueils précédents, il importe, selon les auteurs, de répondre à quelques questions spécifiques : fréquence d'administration, utilisation en mono ou polythérapie avec des agents cytotoxiques, et de rechercher s'il pourrait y avoir un marqueur prédictif.

Sources : The Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Gynecologic Malignancies  
Reinbolt R.-E., Hays J.-L. *Front Oncol.* 2013; 3: 237

First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors  
De Bono J.-B. *et al.*, *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl; abstr 2580)

## 2. Transformation de cellules adultes en cellules souches

C'est une première. Des chercheurs espagnols ont réussi, *in vivo* chez la souris, à induire la transformation de cellules adultes en cellules souches. Cette découverte ouvre la voie à de nouvelles perspectives en médecine régénérative. En effet, dans un futur proche, il pourrait être possible de réparer des organes ou des tissus directement dans le corps du patient, sans passer par la transplantation.

La médecine régénératrice vient de prendre un nouveau tournant. Maria ABAD et ses collaborateurs du Centre national espagnol de recherche sur le cancer, basé à Madrid, viennent de montrer qu'il était possible en modifiant génétiquement des souris d'induire la transformation de cellules adultes en cellules souches directement au sein de l'organisme.

Pour réaliser cette prouesse médicale et technique, les chercheurs ont fait en sorte que les cellules en se divisant fabriquent des copies supplémentaires de quatre facteurs génétiques (Oct4, Sox2, Klf4 and c-Myc), dont le rôle est de favoriser la reprogrammation des cellules en cellules souches.

D'après les premiers résultats publiés dans la revue *Nature*, ils ont réussi à ce que des cellules adultes de l'estomac, des intestins, du pancréas, des reins, de la moelle osseuse et du sang se transforment pour devenir des cellules souches induites (cellules iPS). Toutefois, certaines de ces cellules ont développé des cancers. Il est donc tout à fait envisageable dans un avenir proche de réussir à reprogrammer directement dans le corps des cellules adultes en cellules souches afin de réparer un organe ou un tissu lésé ou malade. D'autres études seront nécessaires avant que la médecine régénérative puisse se servir d'une telle méthode pour soigner des patients.

Source : Reprogramming *in vivo* produces teratomas and iPS cells with totipotency features  
Abad M *et al.*, *Nature* 2013; 502: 340-345 [doi: 10.1038/nature12586]

## 3. Un nouveau coupable pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson

Des concentrations trop élevées dans les synapses d'une protéine liée au vieillissement du cerveau seraient à l'origine de nombreuses maladies neurodégénératives.

Après avoir analysé les tissus cérébraux de souris de différents âges, ainsi que des échantillons humains *post-mortem*, Alexander STEPHAN, de l'université californienne Stanford, et ses collaborateurs ont découvert qu'une trop forte concentration synaptique de la protéine C1q, qui augmente de façon exponentielle avec l'âge, entraîne la nécrose des cellules immunitaires du cerveau et accélère le vieillissement de ce dernier.

Selon les chercheurs, cette découverte pourrait modifier fondamentalement la façon dont les scientifiques et les médecins abordent les maladies neurodégénératives et la question de leurs traitements susceptibles d'atténuer

les troubles cognitifs liés à l'âge - de graves pertes de mémoire - et les troubles moteurs dans le cas de la maladie de Parkinson.

Le neurobiologiste Ben BARRES, qui a dirigé l'étude, est si confiant sur les conclusions de l'étude qu'il a cofondé, en 2011, la société Annexon afin de développer des médicaments ciblant et inhibant la protéine C1q « pour traiter Alzheimer et bien d'autres maladies neurodégénératives telles que Parkinson, la sclérose en plaques, la maladie de Huntington, etc. ».

Source : A Dramatic Increase of C1q Protein in the CNS during Normal Aging  
Stephan A.-H. et al., *J Neurosci* 2013; 33: 13460-74 [doi: 10.1523/JNEUROSCI.1333-13.2013]

#### **4. Cancer de la prostate : mise au point d'un test génétique pour prédire son agressivité ?**

D'après une étude américaine publiée dans la dernière édition de la revue *Science Transnational Medicine*, il serait possible de prédire l'agressivité d'un cancer de la prostate, en étudiant l'activité de trois gènes impliqués dans le vieillissement. Cette technique pourrait permettre d'aider au diagnostic et au choix de la stratégie thérapeutique. Il serait ainsi possible d'éviter des interventions chirurgicales non nécessaires.

Chaque année, plus de 40 000 Français sont touchés par un cancer de la prostate. Les spécialistes s'accordent sur l'importance d'un diagnostic précoce. Plus il est détecté tôt, plus il est facile à traiter. Au-delà d'un certain stade, les traitements standards ne permettent plus la rémission, mais une amélioration de la qualité de vie et la survie du patient, qui, à terme, est malheureusement condamné. D'après les dernières données épidémiologiques, un homme sur neuf devrait, au cours de sa vie, développer une forme clinique de ce cancer. Si cette tumeur spécifiquement masculine n'apparaît que rarement avant 50 ans, les spécialistes conseillent de se faire dépister régulièrement dès 60 ans, âge à partir duquel les cas deviennent plus fréquents.

Afin d'améliorer le dépistage et d'aider les praticiens à choisir la stratégie thérapeutique la mieux adaptée au patient, Cory ABATE-SHEN et ses collaborateurs de la faculté de médecine Columbia à New York ont étudié différents bio-marqueurs génétiques. Ils ont ainsi découvert qu'en combinant les tests déjà existants permettant de calculer l'activité de trois gènes liés au vieillissement, il était possible de prédire le degré d'agressivité de la tumeur prostatique.

Grâce à cette technique, il serait donc envisageable de mettre en place un suivi régulier des patients et de déterminer rapidement la manière dont évoluera le cancer de la prostate, sans avoir besoin de faire une biopsie. D'après Cory ABATE-SHEN, « ces marqueurs génétiques pourraient permettre de lever l'incertitude actuelle quant à la nature du cancer de la prostate dans le diagnostic et assurer les patients du traitement adéquat. » D'après les travaux menés par les chercheurs américains sur les échantillons de tumeurs de la prostate de 43 patients médicalement suivis durant une décennie, si les tests sur les trois gènes sont négatifs, le cancer de la prostate a de très forts risques d'être de nature agressive.

Cette découverte donne une véritable lueur d'espoir. En effet, jusqu'à présent les tests de dépistage de la tumeur prostatique ne permettant pas d'identifier avec certitude le degré d'agressivité de ces dernières et leur capacité à devenir métastatiques, il est souvent conseillé au patient de subir une opération d'ablation de l'organe. Si cette intervention chirurgicale est bénigne, ses conséquences sur la qualité de vie de la personne opérée sont lourdes : incontinence, baisse de libido, etc.

Forts des résultats encourageants obtenus, les chercheurs travaillent actuellement sur la mise en place d'un essai clinique qui évaluera l'efficacité de ces tests.

Source : A molecular signature predictive of indolent prostate cancer  
Irshad S. et al., *Sci Transl Med* 2013; 5 (202): 202ra122 [doi: 10.1126/scitranslmed.3006408]

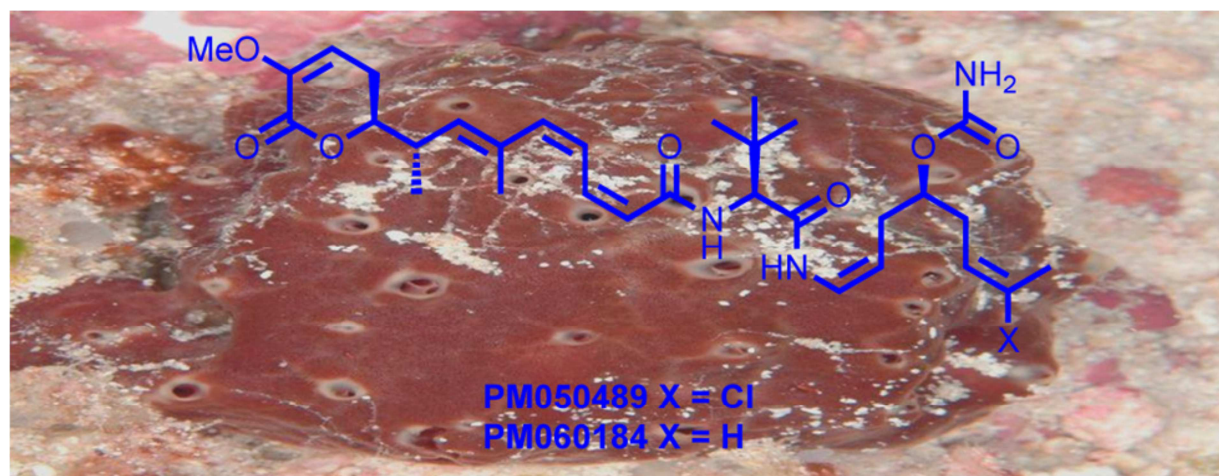
#### **5. Des armes d'origine marine contre le cancer et la maladie du Charbon**

##### **5.1 Des anticancéreux issus d'éponges de mer**

La société biopharmaceutique espagnole Pharmamar spécialisée dans la recherche de cytotoxiques d'origine marine et d'où provient le Yondelis ou Trabectedine développe actuellement deux nouveaux composés, le PM 060184 et le PM 050489. Le PM 060184 a été isolé d'une éponge de mer, *Lithoplocamia lithistoides*, au voisinage de Madagascar. Il s'agit d'un polykétide qui agit sur les microtubules et perturbe ainsi la division cellulaire. Compte tenu des difficultés d'approvisionnement, il a été synthétisé en 33 étapes. Parallèlement les

chimistes de Pharmamar ont préparé un composé voisin, le PM 050489, en 35 étapes, sélectionné pour un développement clinique.

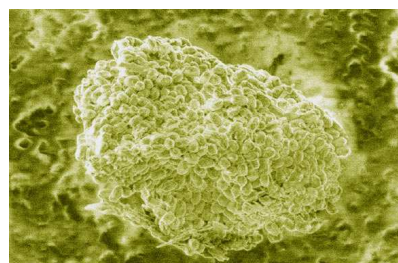
Les  $CI_{50}$  (concentration qui provoque 50 % d'inhibition de croissance) exprimées en nM sont pour les PM050489 (1) et PM060184 (2) respectivement de 0,46 et 0,42 (HT-29), 0,38 et 0,59 (A-549), & 0,45 et 0,61 (MDA-MB-231). Aucune sélectivité n'a été observée par rapport à ces lignées.



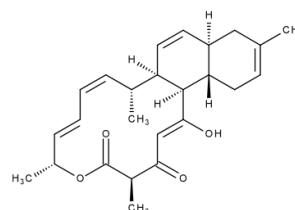
Source : Isolation and First Total Synthesis of PM050489 and PM060184, Two New Marine Anticancer Compounds  
Martín M.-J. *et al.*, *J Am Chem. Soc.* 2013; 135 (27): 10164-10171 [doi: 10.1021/ja404578u]

## 5.2 Lutte contre la maladie du Charbon

Actuellement pour lutter contre les infections dues à *Bacillus anthracis*, les patients doivent endurer un traitement d'au moins six mois à base d'antibiotiques, ce qui n'est pas sans préoccuper les autorités de santé en cas de bioterrorisme. Une équipe de chimistes de l'université de San Diego en Californie et de l'Institut d'Océanographie de Scripps dirigée par William FENICAL a isolé une bactérie des sédiments marins côtiers et en a extrait plusieurs composés chimiques. L'un d'entre eux s'est montré être un puissant toxique vis-à-vis de *Bacillus anthracis* mais également vis-à-vis de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline.



Spores de *Bacillus anthracis*



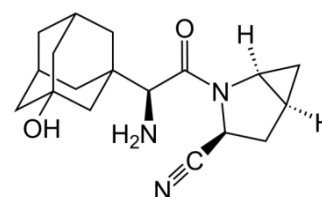
Anthracimycine

Source : Anthracimycin, a Potent Anthrax Antibiotic from a Marine-Derived Actinomycete  
Jang K.-H. *et al.*, *Ang Chem Intl Ed* 2013; 52 (30); 7822-7824 [doi:10.1002/anie.201302749]

Crédit photo : <http://www.anthraxattacks.net/2009/07/the-anthrax-mystery-solved/>

## 6. La Saxagliptine et les risques cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2

La saxagliptine ou onglyza est un inhibiteur de dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Les auteurs de l'essai SAVOR ont effectué un essai randomisé incluant 16 492 patients atteints de diabète de type 2. Afin de déterminer les risques encourus d'un point de vue cardiovasculaire lors d'un traitement de deux ans par la saxagliptine (6413) par rapport à ceux ayant reçu un placebo (609). Les médecins avaient toute liberté de prescrire tout autre agent hypoglycémiant pour ajuster le traitement. Le but recherché était de déterminer les risques d'accidents cardiaques, d'infarctus du myocarde ou de choc ischémique.



En fait, l'inhibition de la DPP avec la saxagliptine, ni n'accroît, ni ne diminue le risque d'événement ischémique bien que le taux d'hospitalisation pour défaillance cardiaque ait augmenté. En conclusion les auteurs de cette étude, tout en reconnaissant l'efficacité de ce composé pour ajuster la glycémie, considèrent que d'autres approches restent nécessaires pour diminuer le risque vasculaire chez les diabétiques de type 2.

Source : Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus  
Scirica B.-M. et al., *N England J Med* 2013; 369: 1317-1326 [doi: 10.1056/NEJMoa1307684]

## 7. Sanofi Pasteur lance une étude de phase III du vaccin candidat contre *Clostridium difficile*

Sanofi Pasteur, la division vaccins de Sanofi, a récemment annoncé [1] le lancement des essais cliniques de phase III du programme Cdiffense, pour évaluer l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité d'un vaccin candidat pour la prévention des infections primaires symptomatiques à *Clostridium difficile* (ICD). *C. difficile* est une bactérie sporulée potentiellement mortelle qui cause des affections intestinales. Le risque de contracter le *C. difficile* augmente avec l'âge, les traitements antibiotiques et la durée des séjours à l'hôpital ou dans les maisons de soins, où le nombre de cas peut provoquer des épidémies. Le vaccin candidat est conçu pour aider à protéger les individus à risque contre *C. difficile*, qui apparaît comme l'une des principales causes d'infections associées aux soins potentiellement mortelles dans le monde.

Rappelons que le traitement de cette infection par la fidaxomyline a fait l'objet d'une présentation lors de la séance académique des actualités thérapeutiques 2012 et d'un compte rendu de cette présentation [2].

Sources: 1. <http://www.informationhospitaliere.com/revue-presse-30-2.html> & *Business wire*  
2. Actualités thérapeutiques : l'abiratérone, le bélatacept, le vandétanib et la fidaxomyline  
Monneret C., *Ann Pharm Fr* 2013 ; 71: 95-103

## 8. Des antidiabétiques dans les pipe-lines

Lors du meeting annuel des Associations de diabétiques qui s'est récemment tenu à Chicago, Boehringer Ingelheim (BI), Eli Lilly et Sanofi furent parmi les firmes qui présentèrent des résultats de phase III pour des thérapeutiques destinées à traiter des diabètes de type II. BI and Lilly pour l'empagliflozine, un inhibiteur du co-transporteur-2 du glucose sodium (SGLT2).

Au cours d'un essai clinique réalisé avec l'empagliflozine en monothérapie, il s'est avéré que cette molécule a produit, *versus* placebo, de significatives réductions de la glycémie de diabétiques de type 2 (T2D), chez l'adulte n'ayant jamais reçu de traitement préalable ou n'ayant reçu aucun traitement durant les 12 semaines précédant l'essai.

Au sein d'une autre étude, l'empagliflozine a été associée cette fois-ci à une autre thérapie orale antidiabétique comme la metformine. Là encore, une baisse significative de la glycémie a été observée.

De façon concomitante, BI et Lilly ont rapporté les résultats obtenus lors de deux études menées avec la linagliptine, soit en monothérapie, soit en combinaison avec la metformine, chez des asiatiques (Chine, Malaisie et Philippines) adultes de T2D. La monothérapie a produit 68 % de réduction du taux de glucose après 24 semaines de traitement, contre seulement 18 % pour le groupe placebo. Lorsque la linagliptine était administrée en association avec la métformine, les résultats étaient sensiblement les mêmes.

Plusieurs agonistes du récepteur GLP-1 ont fait l'objet de présentations :

- le dulaglutide (Ex. LY2189265) est un analogue du GPL-1 à action prolongée développé par Lilly<sup>1</sup>. Il s'agit plus précisément d'un fragment du GLP-1(7-37) lié de façon covalente à un fragment de l'immunoglobuline humaine IgG4, ce qui protège la moitié GLP-1 de l'inactivation par la dipeptidyl peptidase. Le traitement consiste en une administration par injection, une fois par semaine.
- le Lyxumia<sup>®</sup> (lixisénatide) de Sanofi est également un agoniste du récepteur GLP-1. Il serait aussi efficace<sup>2</sup> pour améliorer le contrôle de la glycémie dans le diabète de type 2 avec une dose unique ou deux doses à l'instauration du traitement. Selon Sanofi ce composé a atteint son critère d'évaluation principal, à savoir une réduction significative du taux d'HbA1c par rapport au placebo chez des patients non contrôlés par metformine. Les objectifs de l'étude étaient de comparer l'efficacité et la tolérance de lixisénatide à un placebo, en termes de réduction du taux d'HbA1c, dans le cadre d'un schéma d'instauration du traitement avec une ou deux doses. Tels sont les résultats de l'étude GetGoal-F1, l'une

des neuf études du programme de développement clinique GetGoal. Celle-ci était une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, sur groupes parallèles, comportant une période de traitement principale de 24 semaines.

- Sources : 1. An adaptive, dose-finding, seamless phase 2/3 study of a long-acting glucagon-like peptide-1 analog (dulaglutide): trial design and baseline characteristics  
Geiger M.-J. *et al.*, *J Diabetes Sci Technol.* 2012; 6 (6): 1319-27
2. Les résultats de l'étude ont été présentés au 47<sup>ème</sup> Congrès annuel de l'European Association for the Study of Diabetes - Efficacité et tolérance du lixisénatide chez le sujet diabétique de type 2 âgé ( $\geq 65$  ans) et très âgé ( $\geq 75$  ans) : analyse des essais de phase III GetGoal  
Raccach D. *et al.*, *Diabetes & Metabolism* 2013; 39 (S1): A61-A62 [doi : 10.1016/S1262-3636(13)71876-7]

## 9. Comment les bactéries pénètrent les cellules hôtes

Des chercheurs viennent d'élucider le mécanisme qu'utilisent les bactéries pour pénétrer les membranes plasmiques.

Une des clés de l'efficacité pathologique de *Staphylococcus aureus* est une structure moléculaire qui, comme un dard, transperce les membranes des cellules attaquées et les tue. Cette stratégie est partagée par plusieurs bactéries, notamment *Aeromonas hydrophila*.

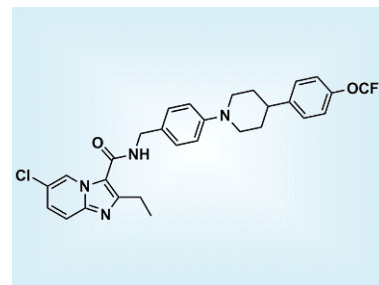
En combinant cristallographie à rayons X, microscopie électronique cryogénique et modélisation informatique, des chercheurs de l'École polytechnique fédérale de Lausanne ont réussi à élucider la structure de l'excroissance fatale. Grâce l'analyse de celle-ci dans différentes conformations, ils proposent un nouveau mécanisme moléculaire à l'origine de sa formation. D'après ces travaux, une protéine heptamérique, l'aérolysine, s'assemble à la surface de la membrane de la bactérie pour former l'aiguillon. Les chercheurs et ingénieurs ont découvert le signal à l'origine du changement conformationnel : une torsion est indispensable à l'insertion de l'aérolysine dans la membrane de la bactérie

Source : Molecular assembly of the aerolysin pore reveals a swirling membrane-insertion mechanism  
Degiacomi M.-T. *et al.*, *Nat Chem Biol* 2013; 9: 623-629 [doi:10.1038/nCheMBIO.1312]

## 10. Ouverture d'un nouveau front dans la guerre contre la tuberculose

Kevin PETHE de l'Institut Pasteur de Séoul (IP Korea) et ses collaborateurs ont découvert, par criblage de 121 000 molécules, un composé susceptible de s'attaquer aux bacilles tuberculeux résistants par un nouveau mode d'action en inhibant le cytochrome impliqué dans la formation de l'ATP, source d'énergie dans les cellules et de transport d'électrons. Il s'agit d'amides imidazopyridine dont la molécule baptisée Q203.

Une fois injecté chez la souris infectée, Q203 conduit à une rémission de la tuberculose sans effets secondaires notables. Il n'y a aucun signe de toxicité lorsque Q203 est administré à fortes doses durant une longue période.



Source : Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis  
Pethe K. *et al.*, *Nature Medicine* 2013; 19 (9): 1157-60 [doi:10.1038/nm.3262]

## SANTÉ & ENVIRONNEMENT

### 11. Les cancers du sein en hausse chez les femmes jeunes

Ces cancers agressifs progresseraient faiblement mais régulièrement alors que les tumeurs chez les femmes plus âgées restent stables. Seuls 10 % des cancers du sein concernent des femmes de moins de 40 ans, mais ce sont la plupart du temps des formes très agressives qui requièrent des traitements dont l'impact sur la qualité de vie des patientes est très lourd. Or ces cas sévères de cancer du sein seraient en constante augmentation depuis 1976 chez les femmes de 25 à 39 ans. Ce sont les conclusions d'une étude américaine publiée en mars dernier dans la revue *Journal of American Medicine Association* (JAMA).

L'équipe du Dr Rebecca JOHNSON, oncologue à l'hôpital des enfants de Seattle, a étudié les données du registre de l'Institut national de surveillance du cancer concernant 940 000 femmes chez lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué entre 1976 et 2009. Les chercheurs se sont intéressés tout particulièrement à l'évolution du nombre de cancers avancés, c'est-à-dire diagnostiqués alors que des métastases étaient déjà présentes chez les patientes. L'analyse des données a mis en évidence une augmentation des cas de cancers du sein métastasés de 2,07 % par an au cours des 34 années étudiées, mais uniquement chez les femmes âgées de 25 à 39 ans. Les formes avancées du cancer touchent aujourd'hui 2,9 femmes sur 100 000 alors que l'incidence n'était que de 1,53 pour 100 000 en 1976.

Si Rebecca JOHNSON admet que la différence du nombre de cas reste faible, elle souligne que « *l'augmentation est néanmoins significative, constante et que cette tendance ne montre aucun signe de ralentissement. Prudente, elle rappelle néanmoins que ces résultats doivent être confirmés par des études menées dans d'autres pays européens.* »

S'ils n'établissent aucune cause explicative, les auteurs de l'étude américaine suggèrent que des modifications environnementales comme le rôle possible des perturbateurs endocriniens tels que le bisphénol A, ou les contraceptifs oraux pris très jeunes ou durant de longues périodes pourraient être impliquées dans cette hausse du nombre de cancers du sein avancés chez les femmes jeunes.

Source : Incidence of Breast Cancer With Distant Involvement Among Women in the United States, 1976 to 2009  
Johnson R.-H., Chien F.-L. & Bleyer A., *JAMA* 2013; 309 (8):800-5 [doi: 10.1001/jama.2013.776]

Contribution : A. GOUYETTE

## 12. *L'Anses et l'INERIS renforcent leur partenariat*

Le 26 septembre 2013, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses) et l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) ont signé une convention de partenariat pour renforcer les liens établis depuis plusieurs années, au service de la prévention des risques en santé environnementale. Les principaux axes de coopération concernent :

1. le soutien des experts et laboratoires de l'INERIS aux comités d'experts spécialisés gérés par l'Anses et dédiés à l'évaluation de risque (pesticides et substances chimiques, nanoparticules, radiofréquences) ;
2. l'expertise socio-économique dans le cadre de la réglementation européenne REACH ;
3. la contribution de la France à l'élaboration des guides pour l'évaluation des produits chimiques.

L'accord identifie notamment les trois thèmes prioritaires suivants :

- l'articulation des expertises collectives gérées par l'Anses et des études et des recherches de l'INERIS sur les **sujets majeurs ou émergents en santé environnement** (nanomatériaux, champs électromagnétiques, perturbateurs endocriniens, pollution atmosphérique, pesticides...), afin de renforcer au niveau national l'état des connaissances pour la caractérisation des dangers ou des expositions ;
- la collaboration entre l'Anses et l'INERIS en matière d'analyses socio-économiques relatives au **Règlement européen REACH** ;
- la complémentarité des contributions de l'Anses et de l'INERIS aux travaux menés dans des cadres internationaux pour **définir les protocoles d'évaluation des produits chimiques** : travail d'évaluation réglementaire pour l'Anses, développement et évaluation de méthodes d'essai à l'OCDE pour l'INERIS, contributions aux guides européens dans leurs domaines d'excellence mutuels.

Source : <https://www.anses.fr/fr/content/1%E2%80%99anses-et-1%E2%80%99ineris-renforcent-leur-partenariat>

## 13. *Évaluation des dangers d'autres composés de la famille des bisphénols*

Parmi les substances listées dans la saisine du ministère chargé de la Santé en vue d'une expertise au regard de leur caractère perturbateur endocrinien potentiel figuraient les bisphénols B, M et le bisphénol A diglycidyléther (BADGE). Par ailleurs, suite aux travaux en cours sur la saisine bisphénol A, il est apparu



pertinent de s'intéresser à d'autres composés tels que le bisphénol S, le bisphénol AF ou AP, identifiés comme des substituts potentiels au bisphénol A.

Un rapport dédié a ainsi été réalisé afin d'évaluer les dangers potentiels de ces différentes substances et la possibilité de réaliser une évaluation des risques sanitaires.

Une recherche bibliographique a été effectuée afin de dresser un profil toxicologique de chacun de ces composés.

Une enquête de filières a d'autre part été réalisée pour le bisphénol S, le BADGE, le bisphénol B et le bisphénol M afin d'identifier les produits qui en contiennent.

Le travail réalisé par l'Agence fait ressortir qu'à l'heure actuelle, **les données toxicologiques disponibles ne sont pas suffisantes** pour évaluer la toxicité des bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE. **De même, les données concernant les préparations et/ou articles** contenant les bisphénols M, B, S et BADGE, **ainsi que les contaminations environnementales potentielles engendrées par ces composés sont trop parcellaires** pour permettre une évaluation de l'exposition de la population générale.

Au final, il n'est donc pas possible de conduire une évaluation des risques sanitaires liés à une utilisation de ces composés dans des produits de consommation, **ce qui doit inciter à la plus grande prudence en matière de substitution par ces composés.**

*Source :* Rapport d'étude de l'Anses relatif à "*Substitution du bisphénol A - L'identification des dangers des substituts potentiels au bisphénol A - Etat des lieux sur les alternatives au bisphénol A*" en complément du rapport de l'Anses relatif à l'évaluation des risques liés au Bisphénol A (BPA) pour la santé humaine et aux données toxicologiques et d'usage des bisphénols S, F, M, B, AP, AF, et BADGE. ANSES Mars 2013

<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/CHIM2009sa0331Ra-3.pdf>

## ENTREPRISES & BIOTECHS DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

- *CELLforCURE*

Le 10 septembre 2013, LFB (Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies.) et sa filiale CELLforCURE ont inauguré la première plateforme industrielle de thérapie cellulaire. Capable de produire jusqu'à 5 000 lots thérapeutiques par an - sur la base d'un temps moyen de procédure égal à un mois -, la plateforme construite aux Ulis, dans l'Essonne (91), est ouverte à tous les protocoles de thérapies cellulaires issus d'une recherche privée ou publique, à l'échelle du continent. La thérapie cellulaire, qui reste le plus souvent encore autologue - transformation des cellules du patient -, nécessite une logistique très rigoureuse et ne peut supporter un transport supérieur à 72 heures pour les types cellulaires les plus robustes. L'usine de CELLforCURE se propose donc d'industrialiser et de mettre en œuvre les protocoles que ses clients ou partenaires lui confirment pour des patients installés en Europe. Afin d'étendre les thérapies cellulaires développées sur le Vieux continent à l'Amérique du Nord, la filiale du LFB a signé, dès l'inauguration, un partenariat avec la société canadienne HemaQuebec dont la plateforme industrielle « miroir » de celle de CELLforCURE ouvrira ses portes au printemps 2014.

Pour l'heure, la plateforme française achève sa qualification réglementaire. Elle prévoit de sortir ses premiers lots de cellules à la fin de l'année 2013. À terme, elle comprendra huit lignes (suites) de fabrication qui permettront de mener huit protocoles parallèles. Chaque suite comprend six boxes, soit la possibilité de travailler sur six lots simultanément. CELLforCURE a aussi anticipé le développement des protocoles allogéniques et possède une suite dédiée à ces programmes. Enfin, elle mène un large programme d'automatisation, ce qui représente un potentiel d'économie mais aussi un potentiel pour la préparation des cellules adhérentes dont l'utilisation en thérapie cellulaire est particulièrement complexe.

En clair, en tant qu'établissement public, la plateforme de CELLforCURE se doit d'être prête à accueillir tous les procédés, tous les types cellulaires. Elle développe déjà cinq projets publics dont un produit d'immunothérapie cellulaire anticancer issu du CHU de Nantes, actuellement en essai clinique de phase III. Le produit en développement à l'UTCG du CHU de Nantes est un produit d'immunothérapie cellulaire anticancéreuse. Il s'agit de lymphocytes T spécifiques des cellules tumorales qui sont présents à l'état naturel dans certains cancers mais en quantité insuffisante et dont l'action est bloquée par la tolérance locale induite par les cellules

cancéreuses. Ces lymphocytes sont appelés TILs pour Tumor infiltrating Lymphocytes ou Lymphocytes Infiltrant les Tumeurs.

Source : [http://www.datapressepremium.com/RMDIFF/1458//CP\\_C4C\\_221020121.pdf](http://www.datapressepremium.com/RMDIFF/1458//CP_C4C_221020121.pdf)

- **DOMAIN THERAPEUTICS**

La société de biotechnologie strasbourgeoise DOMAIN THERAPEUTICS tire profit de l'externalisation de la recherche pharmaceutique... au Japon. Elle a signé un accord de collaboration avec le laboratoire japonais Ono Pharmaceutical, pour l'aider à découvrir de nouveaux médicaments ciblant des récepteurs couplés aux protéines G, le domaine de spécialité de DOMAIN THERAPEUTICS.

Le français a développé sa propre méthode de criblage des gènes ou des protéines, dans l'espoir de traiter des maladies cardiovasculaires, du système nerveux central ou des troubles du métabolisme. Cette technologie a séduit Ono, rassuré par le fait que DOMAIN THERAPEUTICS a déjà aidé le premier laboratoire japonais, Takeda, à découvrir trois molécules.

Le contrat avec Ono rapportera au français une dizaine de millions d'euros sur trente mois. Sans compter ce que pourrait lui verser Ono si le projet parvient en développement clinique, ou les redevances (comprises entre 0 et 5 %) des ventes des potentiels produits. De quoi booster le chiffre d'affaires de 1,8 million d'euros en 2012 de cette biotech de 30 personnes. "Moins risqué, ce modèle économique mixte nous permet d'être rentables depuis 2010, explique son PDG Pascal Neuville, et de réaliser des bénéfices conséquents, que nous réinvestissons dans nos projets de recherche en interne." Il espère désormais conclure avec un nouveau partenaire aux États-Unis.

Source : L'Usine nouvelle, 2013 n° 3336, 20 juin 2013

- **INNATE PHARMA**

INNATE PHARMA est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de nouveaux anticorps monoclonaux ciblant les récepteurs et les voies d'activation des cellules de l'immunité innée. Les mécanismes intimes contrôlant ces cellules ont été élucidés à la fin des années 90, notamment par les équipes des scientifiques fondateurs d'INNATE PHARMA.

PROGRAMME	CIBLE	INDICATION	STATUT	PARTENAIRE	PROCHAINE ÉTAPE
Lirilumab	KIR2DL1,2,3	Leucémie Aigüe Myéloïde	Phase II	Bristol-Myers Squibb	Résultats
		Tumeurs solides, comb. avec ipilimumab	Phase I	Bristol-Myers Squibb	Résultats
		Tumeurs solides, comb. avec nivolumab	Phase I	Bristol-Myers Squibb	Résultats
IPH2201/ NN8765	NKG2A	Polyarthrite rhumatoïde	Phase I	Novo Nordisk A/S	Phase II
IPH41	KIR3DL2	Lymphome cutané des cellules T	Recherche préclinique	Propriétaire	Sélection du meilleur candidat
IPH33	TLR3	Inflammation, Auto-immunité	Recherche préclinique	Propriétaire	Partenariat
Recherche 1	Non public	Cancer / Inflammation	Validation de la cible	Propriétaire	Un nouveau programme avec validation de la cible et du candidat par an
Recherche 2	Non public	Cancer	Validation de la cible	Propriétaire	
Recherche 3	Non public	Cancer	Validation de la cible	Propriétaire	
Recherche 4	NKp46	Cancer / Inflammation	Validation de la cible	Propriétaire	

C'est sur la base de cette science qu'INNATE PHARMA développe des candidats médicaments immuno-stimulateurs dans le cancer et immuno-bloquants dans l'inflammation. De plus, beaucoup de ligands des récepteurs de l'immunité innée sont exprimés sur les cellules cancéreuses, ouvrant la voie au développement d'anticorps directement cytotoxiques. Les plus avancés des candidats d'INNATE PHARMA sont licenciés à des groupes biopharmaceutiques. Lirilumab, actuellement en essais cliniques de Phase II dans le cancer, est licencié

à Bristol-Myers Squibb, tandis qu'IPH2201, développé dans l'inflammation et actuellement en essai clinique de Phase I chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, est licencié à Novo Nordisk A/S.

La société biopharmaceutique a récemment fait le point sur ses programmes cliniques et pré-cliniques. Elle rappelle en particulier la récente recommandation unanime du comité de revue des données et de la tolérance pour la continuation sans modification de l'essai de Phase II EffiKIR avec l'anticorps lirilumab chez des patients âgés atteints de leucémie aigüe myéloïde.

Source : <http://www.innate-pharma.com/>

\* \*  
\*