



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° 9

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

Des généralités sur l'innovation	2
<i>La commission innovation 2030 et le rapport Tambourin-Beylat</i>	2
Innovations scientifiques & thérapeutiques	3
1. <i>Effets expérimentaux du 2-fluoroglucose (F)</i>	3
2. <i>Le point sur les immuno-conjugués (C)</i>	3
3. <i>Mucovicirose : données de phase II du traitement au VX-661 et à l'ivacaftor (C)</i>	4
4. <i>Un virus oncolytique en phase III : le TVEC (ex : OncoVEX) (C)</i>	4
5. <i>Rémission de leucémie aiguë lymphoblastique par thérapie cellulaire (C)</i>	4
6. <i>De la stratégie génétique de la légionellose (F)</i>	5
7. <i>Le sofosbuvir, un nouveau traitement prometteur de l'hépatite C (C)</i>	5
8. <i>La 11β-HSD1, une cible pour le traitement du diabète de type II (F)</i>	6
9. <i>Arrêt du développement de l'enzastaurine</i>	6
Santé et environnement	7
10. <i>Ré-examen des effets du triclosan chez l'Homme par l'EPA en 2013</i>	7
11. <i>Microbiote et cancer</i>	7
12. <i>Pollution atmosphérique et athérosclérose</i>	8
Biotechs dans le domaine de la Santé	9
<i>NICOX, MEDDAY, CARBIOS</i>	9

DES GENERALITES SUR L'INNOVATION

- **La Commission « Innovation 2030 »**

Cette commission, installée le 19 avril 2013 par François HOLLANDE, doit proposer, d'ici à l'été, une dizaine de secteurs dans lesquels la France est susceptible de faire émerger des leaders à l'horizon 2030. Présidée par Anne LAUVERGEON, ancienne dirigeante d'Areva, cette commission est constituée de 20 personnalités (industriels, scientifiques, économistes et représentants de la société civile) dont la spatonaute Claudie HAIGNERE.

Elle fait suite au **Rapport TAMBOURIN-BEYLAT**. La mission de Jean-Luc BEYLAT et Pierre TAMBOURIN, initiée par Geneviève FIORASO, Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Arnaud MONTEBOURG, Ministre du Redressement Productif, et Fleur PELLERIN, Ministre déléguée auprès du Ministre du Redressement productif, chargée des Petites et Moyennes Entreprises, de l'Innovation et de l'Économie numérique, s'est déroulée au cours des six derniers mois.

25 « experts » venus d'horizons très variés ont débattu de tous les sujets proposés pour cette mission (innovation, dynamiser la croissance des entreprises innovantes, ...).

Ce rapport comporte 19 recommandations logiquement structurées par quatre axes :

I. développer la culture de l'innovation et de l'entrepreneuriat

1. réviser les méthodes pédagogiques de l'enseignement primaire et secondaire pour développer les initiatives innovantes ;
2. mettre en place un programme de grande ampleur pour l'apprentissage de l'entrepreneuriat dans l'enseignement supérieur ;
3. favoriser l'essaimage à partir des grands groupes ;
4. organiser une politique d'attractivité des talents autour de l'innovation ;

II. accroître l'impact économique de la recherche par le transfert

5. mettre en place le suivi opérationnel des 15 mesures pour une refondation du transfert dans la recherche publique ;
6. favoriser la mobilité des chercheurs entre public et privé ;
7. mettre en place un programme cohérent en faveur du transfert par la création d'entreprise ;
8. focaliser les SATT (Sociétés de Transfert de Technologies) sur la maturation ;
9. mettre en place une politique cohérente de recherche partenariale public-privé, en regroupant les différentes politiques aujourd'hui éparpillées ;

III. accompagner la croissance des entreprises innovantes

10. combler le manque de financement en fonds propres des entreprises innovantes (capital-risque et capital-développement technologique) en mobilisant une faible part de l'épargne des français et en améliorant les stratégies de sorties possibles pour les investisseurs sur ces segments ;
11. lancer des initiatives sectorielles *early stage* ;
12. mettre en place les instruments d'une politique de protection (PI, normalisation) au service des entreprises innovantes ;
13. harmoniser les différents labels et qualifications d'entreprises innovantes pour plus de lisibilité et les inscrire dans un parcours jalonné d'accompagnement vers la croissance, alignant de manière cohérente l'ensemble des outils de soutien disponibles ;
14. inciter les grands groupes et les grands établissements publics à s'impliquer dans l'émergence et la croissance des entreprises innovantes, en intégrant de nouvelles dimensions dans leur obligation de publication de RSE ;

IV. mettre en place les instruments d'une politique publique de l'innovation

15. reconnaître le rôle des écosystèmes d'innovation métropolitains comme points d'appui des stratégies régionales et de la stratégie nationale d'innovation ;
16. organiser le système de transfert pour le rendre plus lisible et plus efficace ;
17. se donner les moyens de concevoir, de piloter et d'évaluer une stratégie française de l'innovation, globale et cohérente ;
18. mandater un opérateur unique pour la consolidation opérationnelle des politiques publiques de financement de l'innovation, la Banque publique d'investissement (partie innovation) ;
19. faire de l'innovation un vrai sujet politique, en organisant un vaste débat public.

Source : http://www.redressement-productif.gouv.fr/files/rapport_beylat-tambourin.pdf

INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THERAPEUTIQUES

1. Effets expérimentaux du 2-fluoroglucose

La fucosylation de protéines joue un rôle dans la progression tumorale, l'inflammation et l'immunité. Les chercheurs de Seattle Genetics ont mis en évidence lors d'un criblage d'une chimiothèque, le rôle du 2-fluoroglucose comme inhibiteur de cette fucosylation. Donnée oralement à la souris, le 2-fluoroglucose inhibe la fucosylation d'anticorps endogènes, de tumeurs implantées et le fluoroglucose possède des effets anti-inflammatoires de même qu'il stimule l'immunité.

Source : Development of orally active inhibitors of protein and cellular fucosylation. Okeley N.-M., *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (14): 5404-9 [doi: 10.1073/pnas.1222263110. Epub 2013 Mar 14]

2. Le point sur les immuno-conjugués

Avec le récent agrément du nouvel immuno-conjugué développé par Roche et Genentech, associant le Trastuzumab (anti-HER2) à un dérivé du composé cytotoxique, la Maytansine, l'intérêt de cette classe de composés a conduit nombre de groupes pharmaceutiques à s'impliquer dans le domaine. Le tableau ci-après résume l'état d'avancement avec un composé en phase III associant un anticorps anti-CD22 à un ène-diyne, la calichéamycine dont la structure est proche du premier immuno-conjugué mis sur le marché en 2000 mais retiré depuis.

Cinq autres immuno-conjugués sont actuellement en phase II.

Developer (partner)	Product	ADC	Lead indications	Notable trials
Recently launched				
Roche/Genentech (ImmunoGen)	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)	HER2-specific mAb linked to DM1	Metastatic breast cancer	EMILIA, MARIANNE, and TH3RESA
Phase III				
Pfizer*	Inotuzumab ozogamicin (CMC-544)	CD22-specific mAb linked to calicheamicin	Non-Hodgkin's lymphoma, ALL	–
Phase II				
ImmunoGen	Lorvotuzumab mertansine (IMGN-901)	CD56-specific mAb linked to DM1	Small cell lung cancer, multiple myeloma (PI)	NORTH
Celldex Therapeutics (Seattle Genetics)	Glembatumumab vedotin (CDX-011)	GPNMB-specific mAb linked to MMAE	Metastatic breast cancer, stage II/IV melanoma	EMERGE
Roche/Genentech (Seattle Genetics)	RG-7593 and RG-7596 (combination therapy with rituximab)	CD22-specific (RG-7593) or CD79b-specific (RG-7596) mAb linked to MMAE or MMAF	Follicular lymphoma, DLBCL, CLL (PI)	–
Progenics Pharma (Seattle Genetics)	PSMA ADC	PSMA-specific mAb linked to MMAE	Prostate cancer	–
Sanofi (ImmunoGen)	SAR3419	CD19-specific mAb linked to DM4	DLBCL, B cell ALL	–

ADC, antibody–drug conjugate; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; GPNMB, glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B; HER2, also known as ERBB2; mAb, monoclonal antibody; MMAE/F, monomethyl auristatin E/F; PI, package insert; PSMA, prostate-specific membrane antigen. *Late-stage pipeline depicts all assets in Phase II or later of development; several assets (>20), many with undefined mechanisms, are in Phase I trials and are not displayed here. *Originally co-developed by Wyeth and UCB. Sources: company reports, ClinicalTrials.gov.

Source : Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30. Asher Mullard, *Nature Reviews Drug Discovery* 2013; 12: 329-332

3. **Mucoviscidose : données de phase II du traitement par le VX-661 et l'ivacaftor**

Vertex Pharmaceuticals Incorporated a annoncé mi-avril les données issues d'une étude de phase II du VX-661 et de l'ivacaftor qui a démontré des améliorations statistiquement significatives de la fonction pulmonaire chez les adultes atteints de mucoviscidose qui présentent deux copies (homozygotes) de la mutation la plus courante du gène régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), appelée F508del. L'étude a évalué quatre niveaux de dosage du VX-661 (10, 30, 100 et 150 mg) administré une fois par jour pendant 28 jours en combinaison avec l'ivacaftor (150 mg) administré deux fois par jour. L'étude a également évalué un groupe distinct de patients qui ont reçu du VX-661 (10, 30, 100 et 150 mg) administré sans ivacaftor pendant 28 jours. Des améliorations relatives moyennes de la fonction pulmonaire liées au dosage du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), au sein d'un groupe et par rapport à un placebo, ont été observées dans les groupes de dosage de combinaison. Les patients dans les groupes de dosage de combinaison à 100 et 150 mg ont démontré des améliorations relatives moyennes statistiquement significatives de la fonction pulmonaire par rapport au placebo, respectivement de 9,0 pour cent ($p = 0,01$) et 7,5 pour cent ($p = 0,02$) après 28 jours. En revanche, les patients sous placebo ont démontré un changement relatif moyen de 0,03 pour cent de la fonction pulmonaire après 28 jours (intragroupe). Le VEMS relatif moyen dans les groupes de dosage de combinaison est revenu vers celui de référence au cours de la période d'élimination après traitement de 28 jours. Le VX-661 a généralement été bien toléré, en monothérapie et en polythérapie avec l'ivacaftor, et la plupart des événements indésirables étaient de gravité légère à modérée et similaires entre les groupes de traitement et ceux sous placebo.

L'étude de phase II randomisée à double insu contrôlée sous placebo a traité 128 personnes de 18 ans et plus atteintes de mucoviscidose.

Source : <http://www.businesswire.com/news/home/20130419005173/fr/>

4. **Un virus oncolytique en phase III : le TVEC, antérieurement désigné sous le nom d'OncoVEX**

Les premières données de la phase III du talimogène laherparepvec (TVEC) semblent confirmer son innocuité et son efficacité envers diverses formes de mélanomes, comparativement au granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), la glycoprotéine impliquée dans la régulation des différentes lignées hématopoïétiques. Ainsi avec le TVEC, des réponses partielles ou complètes après traitement d'au moins six mois ont été observées chez 16 % des patients *versus* 2 % seulement chez les patients ayant reçu le GM-CSF.

Rappelons que le TVEC antérieurement développé par BioVEx (voir la lettre n° 1) est un virus d'origine herpétique qui a été modifié pour se répliquer sélectivement au sein des cellules tumorales sans nuire aux cellules saines. Cet effet a été obtenu par délétion de deux gènes chez le virus HSV-1 (ICP34.5 et ICP47). Injecté directement dans la tumeur, TVEC se réplique jusqu'à provoquer la rupture de la membrane de la cellule tumorale ou sa lyse avec libération de virus. Ceux-ci envahissent à leur tour d'autres cellules tumorales. Durant sa réplication le TVEC induirait la production du GM-CSF au sein de la tumeur.

Sources : - Oncolytic virotherapy, Russell SJ, *et al.*, *Nature Biotechnology* 2012; 30 (7): 658-70 [doi: 10.1038/nbt.2287]

- Amgen Melanoma Drug Meets Phase III Endpoint, *Genetic Engineering & Biotechnology News* 2013, Mar

5. **Rémission de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) par thérapie cellulaire**

Des chercheurs viennent de publier les résultats d'un essai clinique de phase I d'une thérapie cellulaire expérimentale destinée à modifier le système immunitaire pour traiter des patients atteints de leucémie lymphoblastique à cellules B, chimiorésistante. En modifiant génétiquement les lymphocytes de cinq patients de façon à ce qu'ils attaquent les cellules tumorales responsables de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL), ces chercheurs ont observés la destruction de ces dernières. Quatre d'entre eux reçurent une transplantation de moelle. Parmi ceux-ci trois présentèrent une rémission totale entre cinq et 24 mois. Bien qu'en rémission depuis deux mois après sa transplantation, le 4^{ème} décédait pour toute autre cause, sans lien avec la thérapie. Décès ultérieur également du 5^{ème}, non éligible pour une transplantation (problème cardiaque).

Ces résultats sont considérés comme particulièrement encourageants, non seulement selon les chercheurs impliqués dans cette étude mais également selon Michel SADELAIN, M.D., Ph.D., directeur du « *Center for Cell Engineering* » au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Une fois le gène (CD19-specific CD28/CD3 ζ second-generation dual-signaling chimeric antigen receptor (CAR) termed 19-28z) transfecté et exprimé, les cellules T qui sont ré-injectées chez le patient se multiplient et provoquent les réponses immunes attendues en détruisant les CD19 présentes dans les cellules B.

Source : CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia, Brentjens R.-J. *et al.*, *Sci Transl Med.* 2013; 5 (177): 177 177ra38. [doi: 10.1126/scitranslmed.3005930]

6. De la stratégie génétique de la légionellose

Maladie infectieuse, la légionellose est due à une bactérie, *Legionella pneumophila*, qui se développe dans les réseaux d'eau douce naturels ou artificiels, mais aussi dans des milieux riches en fer, zinc, aluminium. En ville, les principales causes d'infection sont liées à la climatisation ou aux bains à jets ou remous des stations thermales. C'est en inhalant des micro-gouttelettes d'eau contenant des bactéries en suspension dans l'air qu'une personne peut être contaminée. L'infection se caractérise par une atteinte pulmonaire grave susceptible d'entraîner la mort dans un peu plus de 10 % des cas. En 2011, 1 170 cas de légionellose ont été déclarés en France métropolitaine.

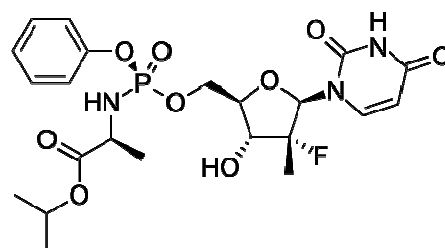
Afin de mieux comprendre le processus d'infection de cet agent pathogène, des chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Institut Curie et de l'Inserm ont étudié les mécanismes génétiques déployés par la bactérie responsable de la légionellose. Ils ont ainsi constaté que pour survivre et mieux proliférer, cette dernière utilisait comme tactique l'épigénétique : en pénétrant dans la cellule hôte, la bactérie secrète une enzyme appelée RomA qui agit sur l'ADN de cette dernière en modulant l'expression de certains gènes. L'objectif, pour l'agent pathogène, est de modifier l'environnement des gènes des cellules infectées pour que celui-ci soit plus propice à leur prolifération et à leur développement.

D'après les travaux des chercheurs français, *Legionella pneumophila* modifierait l'expression de plus de 4 870 gènes de la cellule hôte, dont un grand nombre impliqués dans l'immunité de l'organisme. C'est la première fois, que ce type de stratégie est observé lors de l'infection d'un organisme par une bactérie. Cette découverte pourrait ouvrir la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques dans la lutte contre la légionellose, bien que le challenge reste élevé.

Source : *Legionella pneumophila* Effector RomA Uniquely Modifies Host Chromatin to Repress Gene Expression and Promote Intracellular Bacterial Replication, Rolando M. *et al.*, *Cell Host Microbe* 2013; 13 (4): 395-405 [doi: 10.1016/j.chom.2013.03.004]

7. Le sofosbuvir, un nouveau traitement prometteur dans l'hépatite C

Le sofosbuvir (GS-7977) de GILEAD appartient à une classe de médicaments anti-hépatite C appelés analogues nucléotidiques. C'est un inhibiteur de la polymérase NS5B. Comme le sofosbuvir inhibe l'action d'une protéine nécessaire à la réplication du virus de l'hépatite C (VHC), il réduit la production de ce virus dans les cellules infectées. Les résultats des études de phase III montrent que chez des patients atteints d'hépatite C de génotypes 2 ou 3 ne pouvant être traités par l'association peginterféron-ribavirine, le traitement associant sofosbuvir et ribavirine pendant 12 à 16 semaines est une alternative thérapeutique efficace.



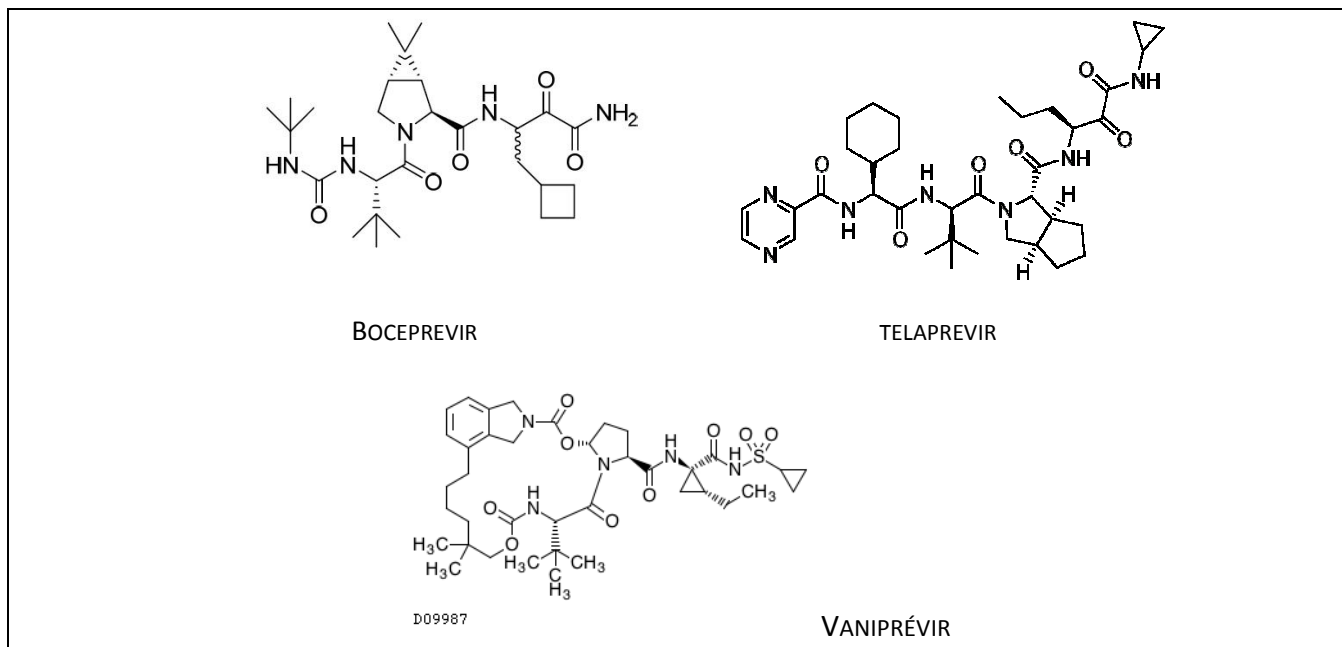
Aucun effet secondaire n'a été signalé lors de plusieurs essais cliniques de phase I et II de faible envergure (études POSITRON et FUSION) menés auprès de 450 personnes mono-infectées (infection au VHC seulement), non éligible à l'interféron, qui étaient exposées au médicament pendant jusqu'à 12 semaines.

L'efficacité est plus particulièrement élevée chez les patients infectés par le génotype 2 et chez ceux exempts de cirrhose. Chez les patients infectés par le génotype 3, 16 semaines de traitement sont préférables à 12 semaines.

Rappel :

Ont été récemment approuvés, le Boceprevir (ou Victrelis[®]) Merck actif sur le génotype 1 et qui cible la protéase 3 NS3 et le telaprevir (ou Incivec ou Incivo[®]) Vertex et Johnson & Johnson, actif également sur le génotype 1 et qui cible la protéase NS3/4A.

Le vaniprevir ou MK-7009-43-AM3 de Merck, actif sur les génotypes 1 et 2, est actuellement en phase III randomisée. De son côté, le MK-5172 (Merck & Abbott) serait plus puissant que le vaniprevir.



Sources : Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection, Lawitz E. *et al.*, *N England J Med* 2013; 368:1878-1887 [May 16, 2013; doi: 10.1056/NEJMoa1214853]
Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options, Jacobson I.-M. *et al.*, *N England J Med* 2013; 368:1867-1877 [May 16, 2013; doi: 10.1056/NEJMoa1214854]

8. La 11 β -HSD1, une cible pour le traitement du diabète de type II

La mise au point d'inhibiteurs de la déshydrogénase des stéroïdes hydroxylés en 11 β représente à l'heure actuelle un challenge pour nombre de laboratoires pharmaceutiques. Cette enzyme catalyse la conversion de glucostéroïdes inactifs en glucostéroïdes actifs, or des taux élevés de glucostéroïdes provoquent obésité, hypertension, dyslipidémie et résistance à l'insuline. L'exemple type est celui de la maladie de Cushing due à un taux élevé de cortisol. Des souris transgéniques qui sur-expriment cette enzyme présentent tous ces symptômes. Inversement les souris 11-HSD1 knock-out en sont protégées. Bien qu'identifiée depuis nombre d'années¹, la mise au point d'inhibiteurs de la 11-HSD1 s'avère difficile.

Le groupe d'Astra-Zeneca de Macclesfield au Royaume Uni a récemment rapporté une série de 5-hydroxy-2-adamantyl)-pyrimidine-5-carboxamides, très actifs sur des modèles murins².

Sources : 1. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome, Wake D.- J., Walker B.- R., *Molecular & Cellular Endocrin.* 2004; 215 (1 & 2): 45-54
2. Free-Wilson and structural approaches to co-optimizing human and rodent isoform potency for 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) inhibitors, Goldberg F.-W. *et al.*, *J Med Chem.* 2012; 55 (23): 10652-61 [doi: 10.1021/jm3013163. Epub 2012 Nov 28]

9. Arrêt du développement de l'enzastaurine

Il y a quelques jours¹, le laboratoire Roche a annoncé qu'il suspendait le développement de l'enzastaurine (LY316615) à l'issue de la phase III, PRELUDE. Cet essai de monothérapie visait les lymphomes à cellules B. Il n'a avait pas de différence significative entre les patients traités par l'enzastaurine *versus* ceux recevant un placebo. L'enzastaurine est un analogue synthétique de la staurosporine, un bis indolylmaleimide, inhibiteur de l'isoforme β de la protéine kinase C, dont l'activation est impliquée dans le dérèglement des récepteurs de

facteurs de croissance vasculaire endothéliale. Cela a pour effet de stimuler néovascularisation et angiogénèse. Il est à noter que deux autres études, enzastaurine vs lomustine pour les glioblastomes (essai STEERING)² et l'essai de type II randomisé en double aveugle en association avec le docetaxel sur les cancers de la prostate métastatiques résistants³ n'ont pas démontré un avantage sur les traitements classiques.

Sources : 1. www.dddmag.com/.../lilly-ends-enzastaurin-develop.

2. Is there a world beyond bevacizumab in targeting angiogenesis in glioblastoma?

Seystahl K., Weller M., *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21 (5): 605-17

[doi: 10.1517/13543784.2012.670219. Epub 2012 Mar 13]

3. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase II study with and without enzastaurin in combination with docetaxel-based chemotherapy in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer, Dreicer R. *et al.*, *Invest New Drugs* 2013; Feb 24. [Epub ahead of print]

SANTÉ & ENVIRONNEMENT

10. Ré-examen des effets du triclosan chez l'Homme par l'EPA en 2013

Le triclosan ou 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy)phénol, est un composé qui possède des propriétés antifongiques et antibactériennes à large spectre. On le trouve dans des savons, des déodorants, des dentifrices, les gels d'aseptisation et beaucoup de produits de consommation courante sont imprégnés de triclosan : ustensiles de cuisine, jouets, literie, sacs poubelle... Il diminue la contamination bactérienne sur les mains et les produits traités.

Il appartient à la famille des pesticides et de ce fait, soumis comme tous les pesticides, à un ré-examen de ses éventuelles propriétés toxiques tous les 15 ans. Toutefois, bien qu'examiné en 2008, l'*Environmental Protection Agency* (EPA) a souhaité s'en préoccuper dès cette année compte tenu du nombre de publications concernant ses effets toxiques et son rôle de perturbateur endocrinien.

Ainsi, le triclosan a été retrouvé dans plus de 75 % des échantillons d'urine (2 500) lors d'une collecte réalisée par le *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* en 2007. Cette présence quasi constante serait à la base de résistance aux antibiotiques (*The Journal of the American Medical Association*, 2010). Le triclosan est également accusé de déclencher des allergies à certaines nourritures et à l'air (*Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012). Enfin, toxique pour les poissons et autres animaux aquatiques, il est suspecté de bioaccumulation dans l'environnement aquatique.

Plusieurs autres études chez l'animal ont montré que le triclosan interfère avec la fonction thyroïde. (*Toxicol Sci.*).

Sources : - Triclosan concerns, Kuehn B.-M., *JAMA* 2010; 303 (20): 2022 [doi 10.1001/Jama.2010.642].

- Urinary levels of triclosan and parabens are associated with aeroallergen and food sensitization,

Savage J.-H. *et al.*, *J of Allergy & Clinical Immunology* 2012; 130 (2): 453-60

[doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.006. Epub 2012 Jun 15]

- Short-term Exposure to Triclosan Decreases Thyroxine *In Vivo* via Upregulation of Hepatic Catabolism in Young Long-Evans Rats,

Paul K.-B. *et al.*, *Toxicol Sci.* 2010; 113 (2): 367-79

11. Microbiote et cancer

En modifiant génétiquement des bactéries du microbiote, des chercheurs américains de Chicago ont bloqué la transformation de polypes en tumeurs. Un déséquilibre des bactéries commensales et de leurs gènes entraîne la formation de mucosités et, en particulier, d'inflammation gastro-intestinales et une prédisposition au cancer.

Parmi ces bactéries, le genre *Lactobacillus* a été l'objet d'une particulière attention en tant que constituant bénéfique du microbiote. Ces chercheurs ont déjà fait remarquer que la délétion du gène de la phosphoglycerol transférase qui est responsable de la biosynthèse de l'acide lipoteichoïque (LTA) chez le *Lactobacillus acidophilus* (NCK2025) conférait à cette bactérie des effets protecteurs non négligeables vis-à-vis de colites induites lorsqu'elle est administrée par voie orale. Dans ce nouvel article ils montrent qu'un traitement oral par ce *Lactobacillus acidophilus* génétiquement déficient (NCK2025) normalise des réponses immunes innées et provoque la régression de colonies de polypes déjà présentes.

- Sources : - Abating colon cancer polyposis by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid, Khazaie K. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (26):10462-7 [Published online 2012 June 11. doi: 10.1073/pnas.1207230109]
- Lipoteichoic acid-deficient *Lactobacillus acidophilus* regulates downstream signals, Saber R. *et al.*, *Immunotherapy* 2011; 3 (3): 337-347 [doi: 10.2217/imt.10.119]

12. Pollution atmosphérique et athérosclérose

Selon une étude de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiée aujourd'hui, l'exposition à long terme aux particules fines (PM 2,5) peut provoquer l'athérosclérose, des perturbations des naissances et des maladies respiratoires chez l'enfant. Le projet REVIHAAP - « *Données relatives aux aspects sanitaires de la pollution atmosphérique en vue de réviser les politiques de l'UE* » - suggère également un lien éventuel avec le développement neurologique, la fonction cognitive et les diabètes et confirme le lien causal entre les particules PM 2,5 et les décès dus à des maladies cardiovasculaires et respiratoires. Ces recherches ont été effectuées à la demande de la Commission européenne, dans le cadre du réexamen de 2013 de la politique de l'Union européenne en matière de qualité de l'air.

Janez POTOČNIK, membre de la Commission européenne chargé de l'environnement, a déclaré à ce propos : « *La politique de l'UE en matière de qualité de l'air doit se fonder sur les données scientifiques les plus récentes. C'est pourquoi j'ai demandé à l'OMS de mener cette recherche. Les liens qu'elle a établis entre la pollution atmosphérique et la santé humaine confirment la nécessité d'intensifier notre politique dans ce domaine : ce sera une contribution essentielle au réexamen de 2013 de la politique de qualité de l'air.* »

« *Il y a quelques années encore, faute de preuves irréfutables, les normes et les règles applicables à la pollution atmosphérique n'étaient pas suffisamment axées sur la santé humaine* », a déclaré M^{me} Zsuzsanna JAKAB, directrice régionale de l'OMS pour l'Europe. « *Plusieurs années de recherches coordonnées par l'OMS ont fourni les premières estimations quantitatives du nombre de maladies liées aux particules fines et ont à présent établi des liens entre les polluants atmosphériques et l'état sanitaire. Nous sommes convaincus que ces nouvelles connaissances conduiront à des politiques plus strictes en matière de contrôle de la pollution afin de protéger la santé des citoyens européens.* »

Plus de 80 % des Européens sont exposés à des niveaux de particules supérieurs à ceux préconisés par les lignes directrices sur la qualité de l'air émises par l'OMS en 2005. Cette exposition prive en moyenne chaque individu de 8,6 mois de sa vie. Selon des études récentes, des liens existent déjà entre les particules PM 2,5 et la mortalité à des niveaux inférieurs au seuil de 10 µg/m³ par an, actuellement établi par les lignes directrices susmentionnées, de sorte que l'OMS recommande un réexamen de ces dernières d'ici à 2015, en ce qui concerne les particules. Le rapport recommande également d'apporter de nouvelles modifications à la législation de l'UE, étant donné que la valeur limite actuellement établie pour les particules PM 2,5 dans la directive de l'UE sur la qualité de l'air ambiant est deux fois plus élevée que la valeur recommandée par les lignes directrices.

L'étude de l'OMS a mis en évidence de nouveaux éléments de preuve concernant les effets à long terme de l'exposition à l'ozone (O₃) sur la mortalité due à des maladies respiratoires et sur les décès de personnes prédisposées du fait d'affections chroniques. Ces résultats viennent s'ajouter à ceux précédemment obtenus sur les effets à court terme, que vise la réglementation en vigueur. Il semblerait également que l'exposition à l'ozone ait une incidence sur le développement cognitif et la santé génésique, y compris les naissances prématurées. L'étude recommande l'élaboration de lignes directrices sur la qualité de l'air pour les concentrations moyennes d'ozone à long terme.

Une nouvelle ligne directrice sur la qualité de l'air est également recommandée pour le dioxyde d'azote (NO₂), un gaz toxique résultant du processus de combustion utilisé pour le chauffage, la production d'électricité et, en particulier, pour les moteurs de véhicules. De nouvelles études ont associé les expositions au NO₂, à court et long terme, à des décès, des admissions hospitalières et à des symptômes respiratoires, à des concentrations

égales ou inférieures aux valeurs limites actuellement établies par l'UE (qui sont au même niveau que les lignes directrices sur la qualité de l'air).

Source : Commission Européenne, communiqué de presse en date du 31 janvier 2013. Référence : IP/13/72
http://europa.eu/rapid/press-release_IP-13-72_fr.htm?locale=FR

ENTREPRISES & BIOTECHS DANS LE DOMAINE DE LA SANTE

• NICOX

« NicOx est un acteur international du marché ophtalmique proposant des solutions centrées sur les besoins des professionnels de la santé oculaire et des patients du monde entier ».

Le portefeuille de la Société inclut le latanoprostène bunod (précédemment appelé BOL-303259-X), lequel est développé en collaboration avec Bausch + Lomb pour le traitement potentiel du glaucome et de l'hypertension oculaire. Le latanoprostène bunod est un nouveau candidat-médicament basé sur la plate-forme de recherche brevetée de NicOx centrée sur la libération d'oxyde nitrique. Suite à des résultats de phase IIb positifs, Bausch + Lomb a initié un programme d'études cliniques de phase 3 avec le latanoprostène bunod en janvier 2013¹.

Aux États-Unis, NicOx commercialise auprès des professionnels de la santé oculaire AdenoPlus™, un dispositif médical pour le diagnostic différentiel de la conjonctivite aigüe². AdenoPlus™ a été pris en licence auprès de Rapid Pathogen Screening, Inc. (RPS®).

En s'appuyant sur une solide plate-forme de recherche brevetée, NicOx occupe une position de leader mondial dans l'application thérapeutique de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO). Ainsi, en dehors de l'ophtalmologie, NicOx cible l'arthrose avec le naproxcinod, un anti-inflammatoire non stéroïdien donneur de NO. Celui-ci s'est vu refuser en septembre 2009, l'autorisation de mise sur le marché devant l'agence américaine du médicament. Devant ce refus, le laboratoire a choisi d'explorer d'autres applications et a récemment évoqué des "résultats précliniques prometteurs", obtenus sur des modèles animaux de dystrophie musculaire. Les données ont été présentées dans un poster lors de la session scientifique du 22 avril 2013 à la "Muscular Dystrophy Association Scientific Conference" de Washington. La stratégie actuelle de NicOx est de chercher à donner en licence le naproxcinod dans l'indication du traitement des signes et symptômes de l'arthrose du genou. Parallèlement, la société recherche des partenaires spécialisés dans le domaine des maladies rares en mesure de conduire et de financer le développement potentiel du naproxcinod dans la dystrophie musculaire.

Sources : 1. <http://www.nicox.com/index.php/fr/news-media/news/news-detail/bausch-lomb-initiates-phase-3-program-for-glaucoma-drug-candidate-licensed-from-nicox>

2. Ophtalmologie : NicOx lance son premier produit aux États-Unis. L'usine nouvelle du 22 octobre 2012

• MEDDAY

MedDay est une start-up parisienne qui innove contre les maladies neurologiques. Créée depuis moins de deux ans par Frédéric SEDEL, neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, cette société s'est vu récemment attribuer 8 millions d'euros par le fond Innobio et par Sofinnova Partners. Cette levée de fonds va lui permettre de financer trois traitements jusqu'en 2016 et notamment la phase IIb/III d'un traitement de la sclérose en plaque progressive protégé par des brevets issus de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Il permettra, en outre, le développement d'une plate-forme de R&D en partenariat avec l'équipe Métabolomique de l'institut de biologie et de technologie du CEA (Saclay).

Le fonds InnoBio, spécialisé dans les biotechnologies est géré par CDC Entreprises, future entité de PIFrance1, et Sofinnova Partners, un des leaders du capital risque en Europe spécialisé dans les sciences de la vie.

Sources : L'usine nouvelle n° 3328 du 25 avril 2013 page 18

<http://www.lesechos.fr/entreprises-secteurs/innovateurs/0202713451412-medday-s-attaque-a-la-sclerose-en-plaques-559680.php>

- **CARBIOS**

Le but de cette société est de conjuguer chimie verte et réalité industrielle. L'industrie chimique est aujourd'hui à l'aube d'une évolution majeure vers une chimie plus respectueuse de l'environnement. L'avènement de la chimie dite « verte » repose sur l'exploitation, au stade industriel, des propriétés exceptionnelles de catalyseurs biologiques d'origine naturelle, les enzymes. Pour répondre aux impératifs de compétitivité et de performances des industriels et faire ainsi de la chimie verte une réalité industrielle, il convient d'adapter les **propriétés des enzymes** en intégrant dès la conception du bioprocédé les exigences de l'industrie.

CARBIOS veut jouer un rôle moteur dans cette transformation en mettant à profit sa grande connaissance des enzymes pour offrir des technologies de rupture aux industriels par des bioprocédés à haute valeur ajoutée. Un des enjeux de la société est de maîtriser la durée de vie des plastiques.

Le processus « naturel » de dégradation des matières plastiques d'origine fossile dure entre 200 et 400 ans. Dans le meilleur des cas, les déchets plastiques sont incinérés, voire enfouis dans certains pays, avec toutes les conséquences sur l'environnement que cela implique. A cela s'ajoute la réalité d'un épuisement progressif des matières premières fossiles et la nécessité de trouver une alternative : les polymères (ou plastiques) bio-sourcés ou encore bio-polymères.

Jean-Claude LUMARET, en est le Directeur Général depuis avril 2011. Titulaire d'un diplôme d'ingénieur chimiste, il a travaillé près de 30 ans au sein du Groupe Roquette.

Source : www.carbios.fr

* *
*