



# 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° 5

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</b>	<b>2</b>
<b>Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : l'enquête du Leem 2012</b>	<b>2</b>
<b>Distalz (Projet Labex sur Alzheimer)</b>	<b>3</b>
<b>Innovations scientifiques &amp; thérapeutiques</b>	<b>4</b>
1. <i>Vers de nouveaux traitements antimigraineux (P)</i>	4
2. <i>Des avancées dans le traitement de la sclérose en plaques (C)</i>	4
3. <i>Une synthèse simplifiée des prostaglandines (F)</i>	5
4. <i>La 2-heptanone, un futur analgésique ? (F)</i>	5
5. <i>Un venin de serpent analgésique (F)</i>	6
6. <i>Le pomalidomide dans le traitement du myélome multiple (C)</i>	6
7. <i>L'artémisinine en question (F)</i>	7
8. <i>Un pas vers la guérison du SIDA ? (C)</i>	7
9. <i>Le CTY387 pour traiter les Syndromes myéloprolifératifs (C)</i>	7
<b>Santé &amp; Environnement</b>	<b>8</b>
<b>Biotechs dans le domaine de la Santé</b>	<b>9</b>
<i>CELLECTIS, ADOCIA, IMAXIO</i>	9

## DES GENERALITES SUR L'INNOVATION

Selon des premières indications, l'innovation médicale aurait atteint en 2012 un record avec 39 nouveaux traitements approuvés par la FDA et 52 approuvés par l'EMA.

Parmi les nouveaux médicaments (ou nouvelles indications pour médicaments) ayant reçu le feu vert de la FDA, 16 ont été approuvés durant le second semestre 2012.

**Tofacitinib** for rheumatoid arthritis (Pfizer)  
**Approval decision date:** August Tofacitinib would be the first pill approved for the treatment of rheumatoid arthritis, competing with established injectable drugs like Abbot's Humira.

**Linacotide** for chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome  
**Approval decision date:** Sept. 7

**Lymphoseek**, a radioactive tracing agent for lymph node mapping (Navidea Biopharmaceuticals)  
**Approval decision date:** Sept. 10

**Aubagio** for multiple sclerosis (Sanofi)  
**Approval decision date:** Sept. 12

**Lixivaptan** for hyponatremia (Cornerstone Therapeutics)  
**Approval decision date:** Oct. 29

**Eylea** for Retinal Vein Occlusion - RVO - (Regeneron)  
**Approval decision date:** Sept. 21  
Indication supplémentaire pour Eylea

**Metreleptin for lipodystrophy (BMS)**  
**Approval decision date:** Oct. 3

**Abraxane** for non-small cell lung cancer (Celgene)  
**Approval decision date:** Oct. 12  
Already approved for the treatment of breast cancer.

**Regorafenib** for metastatic colon cancer (Bayer and Onyx Pharmaceuticals)  
**Approval decision date:** Oct. 15-30

**Uceris** for ulcerative colitis (**Santarus**)  
**Approval decision date:** Oct. 16

**Lomitapide** for dyslipidemia/hypercholesterolemia (Aegerion Pharmaceuticals)  
**Approval decision date:** Dec. 28

**Kynamro** for dyslipidemia/hypercholesterolemia (Sanofi & Isis Pharmaceuticals)  
**Approval decision date:** Jan. 29, 2013

**IPX066** for Parkinson's disease (Impax Labs)  
**Approval decision date:** Oct. 19  
Ravicti for urea cell disorders (Hyperion Therapeutics)  
**Approval decision date:** Oct. 23

**Oral Remodulin** for pulmonary arterial hypertension (United Therapeutics)  
**Approval decision date:** Oct. 26

**Cabozantinib** for medullary thyroid cancer (Exelixis)  
**Approval decision date:** Nov. 29

**Sirturo** pour la tuberculose pulmonaire résistante à tout autre traitement (Janssen)  
**Approval decision date :** Dec 28

## Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : Résultats de l'enquête du LEEM 2012

La sixième édition (2012) de l'enquête du Leem sur « *la Place de la France dans la recherche clinique internationale* » montre les difficultés de la France à maintenir sa position dans la compétition internationale dans le domaine des essais de médicaments : si la compétitivité française demeure tirée par deux aires thérapeutiques « phares », cancer et maladies rares, elle cède en revanche du terrain dans deux autres domaines clés : le cardiovasculaire et le diabète.

Le nombre global d'essais cliniques réalisés en France, leur organisation, leur répartition par domaines et par phases sont autant d'indicateurs de la vitalité et de la compétitivité de la recherche clinique française, de sa position au sein de la recherche clinique internationale. Ces indicateurs sont suivis par les **Entreprises du Médicament (Leem)** dans une enquête d'une ampleur unique effectuée tous les deux ans depuis 2002 auprès des industriels internationaux du médicament.

La dernière édition de cette enquête (2012) a porté sur près de 420 études internationales (avec participation française) de phases 2 et 3 (contre 328 en 2010), incluant 247 000 patients. Au sein de la compétition internationale, la France parvient à maintenir globalement sa position avec :

- 6,5 % des patients recrutés (7,6 % en 2010),
- 33 % des études de phases 2-3 proposées et réalisées en France, un retour au niveau de 2008 après les 28 % de 2010,
- 3,9 patients recrutés par centre actif en cancérologie, conforme aux moyennes mondiale et européenne,
- 4,2 patients recrutés par centre actif dans le domaine des maladies rares, chiffre supérieur aux moyennes Monde et Europe, respectivement de 3,7 et 3,9.

Pour plus d'information, consulter le site du LEEM : <http://www.leem.org/>

### **Distalz (Projet Labex sur Alzheimer)**

Le LabEx DISTALZ sur la maladie d'Alzheimer rassemble sept unités de recherche du plus haut niveau international dans le domaine de la recherche sur la maladie d'Alzheimer : cinq sont situées à Lille, une à Sophia Antipolis et une à Paris. Ce projet est coordonné par le Pr Philippe AMOUYEL, INSERM Lille.

Pr P. AMOUYEL	UMR 744	Santé publique et épidémiologie moléculaire - Vieillesse	Lille
Dr F. CHECLER	UMR 7275	Biologie du vieillissement cérébral	Sophia-Antipolis
Dr L. BUEE	UMR 387	Alzheimer & Tauopathies	Lille
Dr G. LIPPENS	UMR 8576	Glycobiologie structurale	Villeveuve d'Ascq
Pr F. PASQUIER	CMRR	Centre mémoire de ressources	Lille
Pr P. ANTOINE	URECA : EA 1059	UR en sciences cognitives et affectives	Villeneuve d'Ascq
Pr E. HIRSCH	EST / EA1610	Eudes sur les sciences et techniques	Lille

Les objectifs du laboratoire sont : d'explorer les hypothèses actuelles et nouvelles de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer à la lumière des découvertes génétiques récentes ; de tirer parti de ces connaissances pour générer des hypothèses biologiques originales transférables en clinique ; de permettre, par une approche transdisciplinaire, la mise en place des bases biologiques, médicales, sociales et éthiques d'essais cliniques de patients identifiés à des stades précoces de la maladie.

Quatre thèmes sont retenus : (1) Du gène aux hypothèses physiopathologiques ; (2) Des hypothèses physiopathologiques aux voies biologiques ; (3) Des voies biologiques aux cibles concrètes ; (4) Des cibles concrètes aux essais cliniques.

L'équipe de Luc BUEE vient de publier dans la revue *Diabetes* des résultats sur la souris montrant que l'obésité contribuait par elle-même à induire des lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer dans le cerveau. Des travaux qui, s'ils se confirment, pourraient indiquer une des voies à suivre pour la prévention.

Un essai pourrait bientôt être lancé pour comparer 20 000 personnes âgées en bonne santé, les unes traitées contre le cholestérol, l'hypertension, le diabète, de manière très sévère et les autres recevant le traitement habituel. L'objectif est d'observer si, cinq ans après, les volontaires recevant le traitement le plus pointu souffrent moins d'Alzheimer que les autres.

Source : *Detrimental Effects of Diet-Induced Obesity on  $\tau$  Pathology Is Independent of Insulin Resistance in  $\tau$  Transgenic Mice*, Leboucher A. et al., *Diabetes* 2012 ; [Epub ahead of print]

# INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THERAPEUTIQUES

## 1. Vers de nouveaux traitements antimigraineux

Les antagonistes du récepteur CGRP (calcitonine gene related peptide) constituent une nouvelle classe de substances (voir lettre n°1 §10) faisant l'objet d'essais cliniques pour le traitement de la migraine. Toutefois les deux petites molécules que sont le telcagepant (Merck) et l'olcegepant (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH) ont vu leur développement arrêté. Il en est de même pour deux autres petites molécules, le MK-3207 (Merck) et le PF-04427429 (Pfizer). Bien que deux autres petites molécules fassent toujours l'objet d'essais cliniques, l'avenir en ce domaine repose plutôt sur le développement d'anticorps.

CANDIDAT	TYPE	COMPAGNIE	STATUT
Olcegepant	Petite Molécule	Boehringer	Arrêté
Telcagepant	«	Merck	Arrêté
BI 44370 TA	«	Boehringer-Ingelheim	Inconnu
BMS- 927711	«	Bristol-Myers Squibb	Phase II
MK-3207	«	Merck	Arrêté
ALD 403	Anticorps	Alder	Phase I
LY2951742	«	Arteaus / Eli Lilly	Phase II
PF 04427429	«	Pfizer	Arrêté

Ces anticorps ont pour but de se fixer sur le peptide CGRP de sorte qu'il ne puisse interagir avec son récepteur à la différence des petites molécules censées se fixer sur le récepteur pour bloquer l'interaction du peptide. La question est de savoir comment interagissent ces anticorps car, selon une étude récente [Br J Pharmacol], ceux-ci ne traversent pas la barrière hémato-méningée or le peptide CGRP et son récepteur se trouvent dans le cerveau et le système nerveux périphérique.

Sources : Chemical & Engineering News 2012, 19 novembre

*Basic mechanisms of migraine and its acute treatment, Edvinsson et al., Br J Pharmacol. 2012, 136 (3): 319-33*

## 2. Des avancées dans le traitement de la sclérose en plaques

### 2a. Biogen BG-12

De nouvelles données provenant d'études de Phase 3 fournissent des preuves supplémentaires à l'appui des effets du composé oral du composé de Biogen, le BG-12 (fumarate de diméthyle) dans le traitement de la sclérose en plaques

Les études DEFINE et CONFIRM ont été des études randomisées, sur 2 300 patients, en double aveugle, destinées à comparer l'efficacité et l'innocuité du fumarate de diméthyle 240 mg, administré deux fois par jour ou trois fois par jour, en comparaison avec un placebo, sur une période de deux ans. L'étude CONFIRM a également inclus un comparateur de référence, l'acétate de glatiramer (AG ; injection de 20 mg une fois par jour par voie sous-cutanée). Les analyses des résultats cliniques combinés de ces études en matière d'efficacité indiquent que le traitement à base de fumarate de diméthyle entraîne des réductions notables des rechutes MS et de la progression de la maladie.

Sources : Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis, Gold R et al., N. Eng J Med Chem 2012; 367 (12): 1098-107

Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis, Fox RJ et al., N. Eng J Med Chem 2012; 367 (12): 1087-97

## 2b. Le Tériflunomide

Après les résultats convaincants obtenus à l'issue de la phase orale II, la nouvelle étude de phase III, TEMSO, du tériflunomide destiné à soigner la sclérose en plaque a montré une réduction significative du risque de rechute et un ralentissement de la propagation du handicap. Cette étude clinique de Phase 3 a porté sur 1 088 patients atteints de sclérose en plaque et traités pendant deux ans par le traitement expérimental sous forme orale du tériflunomide dosé à 7 et 14 mg. Les résultats cliniques ont démontré une réduction de :

- 36,3 pour cent du taux annualisé de rechute (critère d'évaluation principal de l'étude), observée chez les patients traités par tériflunomide par rapport au placebo ( $p < 0,0001$ ) ;
- 31,5 pour cent du risque d'accumulation soutenue du handicap sur 12 semaines, (critère d'évaluation secondaire de l'étude), mesurée par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) chez les patients traités par tériflunomide par rapport au placebo ( $p = 0,0442$ ).

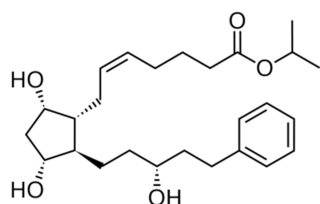
Le tériflunomide qui a reçu l'aval de la FDA en septembre 2012 sous le nom d'Aubagio® présente des résultats comparables à Rebif® l'interféron bêta-1a, le traitement injectable de référence. Il agit en tant qu'immuno-modulateur doué de propriétés anti-inflammatoires agissant sur la prolifération des lymphocytes B et T.

Sources : *Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis*,  
Paul O'Connor et al., *N Engl J Med* 2011; 365:1293-1303

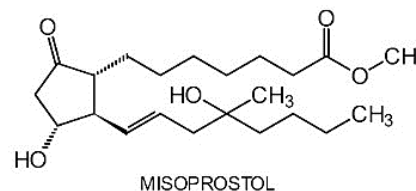
*Trial TEMSO of teriflunomide*, Paul O'Connor et al., *Mult Scler.* 2012; Jun 21 [Epub ahead of print]

## 3. Une synthèse simplifiée, celle des prostaglandines

Les Prostaglandines sont des messagers chimiques de type hormonaux qui régulent une grande variété d'activités physiologiques comme la circulation sanguine, la digestion, la reproduction. Leurs activités biologiques et leurs architectures moléculaire complexes en ont fait des cibles excitantes pour les chimistes organiciens depuis plus de 40 ans. Leurs analogues sont très utilisés en thérapeutique, certains même comme le latanoprost préconisé dans le traitement du glaucome, ou encore le misoprostol (Cytotec®, Gimyso®) une prostaglandine E1 initialement commercialisée dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal et maintenant largement utilisée en gynécologie (interruption médicale de grossesse...).



LATANOPROST



MISOPROSTOL

Grâce à une méthodologie originale, les auteurs américains de cette étude ont permis d'accéder à de telles molécules de façon beaucoup plus concise et économique que précédemment. Selon eux, cette méthodologie devrait également faciliter l'exploration de nouvelles entités proches, représentant ainsi un potentiel pour développer de nouvelles thérapeutiques.

Source : *Stereocontrolled organocatalytic synthesis of prostaglandin PGF2a in seven steps*,  
G Coulthard et al., *Nature* 2012; 489: 278-81.

## 4. La 2-heptanone, un futur analgésique ?

Dans des travaux publiés dans la revue PLoS ONE, des chercheurs grecs et chypriotes ont montré que la morsure des abeilles domestiques (*Apis mellifera*) contient un composé, la 2-heptanone (2-H) dont la propriété est d'être un anesthésique naturel, à la fois efficace et très peu toxique. Cette découverte qui a fait l'objet d'un brevet pourrait amener à la production

d'un anesthésique local présentant une très faible toxicité pour les hommes et les animaux.

Ces résultats montrent en effet que la 2-heptanone, molécule sécrétée par les glandes mandibulaires des abeilles, paralyse les petits arthropodes mordus par les abeilles, pendant une durée allant jusqu'à neuf minutes. Un peu à la manière d'un serpent envers une proie, les abeilles utilisent leurs mandibules pour

mordre un indésirable et sécréter cette substance dans la blessure pour l'anesthésier. Il leur est alors possible d'éjecter l'intrus à l'extérieur de la ruche. Cette technique est particulièrement efficace contre certains prédateurs et parasites qui sont trop petits pour être piqués et tués par le venin. Cet anesthésique peut non seulement aider les abeilles à repousser des ravageurs des colonies tels que la fausse teigne *Galleria mellonella* et l'acarien parasite *Varroa destructor*, mais il présente aussi un grand potentiel pour une utilisation en médecine humaine d'autant que comparée à la lidocaïne, la 2-heptanone est moins toxique.



Sources : Communiqué de presse du CNRS du 12 novembre 2012.

*The bite of the honeybee: 2-heptanone secreted from honeybee mandibles during a bite acts as a local anesthetic in insects and mammals*, Alexandros Papachristoforou, *et al.*, PLoS ONE 7(10): e47432

### **5. Un venin de serpent analgésique**

Une équipe de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire de Valbonne, a montré que la toxine peptidique (un peptide à trois doigts) d'un serpent, le black mamba était capable d'abolir la douleur. Depuis la fin des années 1990, les scientifiques ont mis en évidence l'existence d'une famille de protéines, les ASICs, impliquées dans la sensation de la douleur, essentiellement présentes dans la membrane des neurones. Ces peptides baptisés « mambalgines », ne sont pas toxiques chez les souris mais démontrent un puissant effet analgésique, à la fois au niveau local et sur le système nerveux central, « *qui peut être aussi fort que celui de la morphine* », selon les résultats de l'étude publiée récemment dans la revue Nature.

Source : *Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain.*

Diochot S., Baron A., Salinas M., Douguet D. *et al.*, *Nature*. 2012; 490 (7421): 552-5

### **6. Le pomalidomide dans le traitement du myélome multiple**

Le Pomalidomide (à l'origine CC-4047 ou 3-amino-thalidomide) connu pour ses propriétés anti-angiogénique et immunomodulatrice est un analogue du tristement célèbre thalidomide.

Après une phase I ayant montré des résultats encourageants, l'étude ouverte multicentrique randomisée de phase III (MM-003, n = 455) du pomalidomide développé par Celgène, associé à une faible dose de dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple réfractaire ayant échoué avec une thérapie à base de bortézomib et de lénalidomide, administrés séparément ou en combinaison a démontré une absence significative de progression de la maladie et une amélioration générale de la survie des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire.

La survie sans progression était considérablement plus longue chez les patients traités au pomalidomide en association avec une faible dose de dexaméthasone, en comparaison avec ceux ayant reçu une dose élevée de dexaméthasone (3,6 mois en moyenne, contre 1,8 mois ; rapport de risques [RR], 0,45 ; p < 0,001).

Le cereblon, une protéine qui code pour le gène CRBN et qui est connu comme étant la cible responsable des effets tératogènes du thalidomide serait également la cible responsable en ce qui concerne les effets immunomodulateurs.

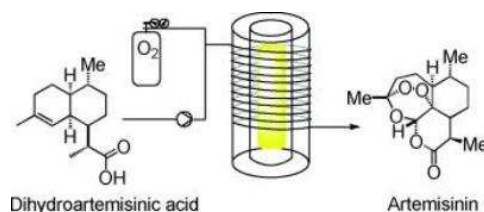
Sources : - *Phase I study of pomalidomide MTD, safety and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib*, Richardson P.-G., *et al.*, *Blood* 2012, Dec 14 [Epub ahead of print]

- *Updated Pomalidomide Clinical Trial Results*, Presented (ASCO 2012), Howard Chang, 25 juin 2012

- *Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma*, Zhu Y.-X., *et al.*, *Leuk Lymphoma* 2012, Sep 28 [Epub ahead of print]

## 7. L'artémisinine en question

Au sein de la lettre n° 3 était évoqué en préambule la remise du prix Pierre POTIER au laboratoire Sanofi pour la mise au point d'un procédé industriel de synthèse de l'acide artémisinique, le précurseur de l'artémisinine. Il n'en reste pas moins vrai que la transformation de l'acide artémisinique en artémisinine représente un challenge avec, entre autres, l'introduction d'une fonction endoperoxyde.



Selon un procédé décrit par des chimistes de l'institut Max Planck et de l'Université libre de Berlin et publié dans la revue *Angew Chemie*, l'acide artémisinique est tout d'abord réduit en acide dihydroartémisinique puis ce dernier est placé dans un tube fin en présence d'oxygène, le tout entouré d'un flux continu de rayons lumineux. On laisse mijoter 4 minutes 30 secondes et on obtient de l'artémisinine à un rendement de 40 %.

En une journée, il est déjà possible de produire jusqu'à 800 g par jour, mais ces chercheurs espèrent améliorer les procédés pour passer à 2 kg quotidiens dans trois mois. Autre point sombre en passe d'être résolu : le prix de l'antipaludéen. Il avoisine actuellement les 60 000 \$ (46 000 €), mais grâce à ce nouveau procédé il pourrait être vendu prochainement cinq à six fois moins cher.

## 8. Vers la guérison du SIDA ?

Sous le titre « *Première étape vers la guérison du sida* » le périodique, *La recherche* dans son numéro de janvier 2013, considère les avancées dans ce domaine comme une des dix découvertes de l'année 2012. Une étape majeure semble en effet avoir été franchie en 2012 avec le traitement de huit séropositifs par le vorinostat, le premier médicament autorisé dans le traitement épigénétique (par inhibition des histones désacétylases) du cancer, plus spécifiquement des lymphomes cutanés à cellules T. Grâce à ce traitement (une dose de 400 mg à chaque malade), les chercheurs de l'équipe américaine ont observé une réactivation des gènes des virus localisés dans certains globules blancs, virus qui échappent au traitement des antiviraux et constituent ce que l'on appelle le réservoir viral.

Prudence car il ne s'agit bien sûr que d'un premier résultat obtenu sur un faible nombre de patients et par ailleurs le vorinostat n'est pas dénué d'effets secondaires importants comme la plupart des médicaments contre le cancer. Selon le Pr. Christine ROUZIOUX, membre de l'Académie nationale de pharmacie, « *Le rapport bénéfice / risque du vorinostat est acceptable pour des patients cancéreux, mais nettement moins pour des séropositifs qui vont bien grâce aux antiviraux* ». La solution pourrait venir d'une combinaison du vorinostat avec d'autres médicaments capables d'activer la transcription des VIH dormants.

Sources : *Première étape vers la guérison du Sida*, par J.-P. Braly, *La Recherche*, janvier 2013, p 72-73

*Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy*, Archin N.-M. et al., *Nature* 2012; 487 (7408): 482-5

## 9. Le CTY387 pour traiter les Syndromes myéloprolifératifs

Les syndromes myéloprolifératifs sont un ensemble de maladies cancéreuses qui entrent dans le cadre des leucémies. Ils sont caractérisés par la prolifération excessive d'une ou plusieurs lignées des cellules sanguines de la moelle osseuse : granulocytes, globules rouges, plaquettes ou du tissu conjonctif qui constitue la trame de la moelle.

CTY 387 développé par YM Biosciences (et récemment racheté par Gilead) est une aminopyridine qui bloque les kinases KAK1 et JAK2 impliquées dans plusieurs voies de signalisation responsables principalement de la survie et de la prolifération cellulaire. Elles ont été nommées *Janus kinase* pour Just another kinasemais aussi parce que les deux faces du Dieu Janus peuvent faire allusion aux deux domaines de phosphorylation de la protéine JAK2.

Actuellement en phase II dans le traitement de la myélofibrose\*. Les patients chez qui un tel traitement est le plus bénéfique sont ceux souffrant de splénomégalie. Prudence pour les patients dont le taux d'hémoglobine est faible car de tels traitements peuvent, temporairement, impliquer la nécessité de pratiquer des transfusions sanguines. Une phase III est prévue mi-2013.

\* le terme « myélofibrose » traduit la survenue d'une fibrose de la moelle osseuse, c'est-à-dire l'envahissement de cette dernière par du tissu fibreux.

Source : *New generation small-molecule inhibitors in myeloproliferative neoplasms*,  
Passamonti F., Maffioli M., Caramazza D., *Curr Opin Hematol.* 2012; 19 (2): 117-23

## **SANTE & ENVIRONNEMENT**

### ***Guerbet et les produits de contraste iodés***

Afin de résoudre le traitement des effluents et répondre aux réglementations très exigeantes pour protéger l'environnement, le laboratoire Guerbet a innové sur son site de Lanester dans le Morbihan, en reconvertissant ses produits de contraste iodés (cf. Xenetix, Optiray, Hexabrix, Télébrix, Lipiodol ...) en iode par un processus d'oxydation. Lavé et isolé cet iode est transféré sous forme solide vers les flux de production classique.

### ***Encore le BPA***

L'interdiction d'utiliser du bisphénol A (BPA) dans les contenants de produits alimentaires a définitivement été adoptée par le Parlement français, lors d'un vote qui a eu lieu au Sénat, jeudi 13 décembre 2012. Déjà interdit dans les biberons depuis presque deux ans, le BPA ne pourra plus faire partie des composants des contenants alimentaires pour enfants de moins de trois ans, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2013, et pour le reste de la population, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2015. La décision est maintenant définitive, ayant été votée par l'Assemblée Nationale en octobre 2011, et par le Sénat, ce 13 décembre.

### ***Les Nano ... sous surveillance***

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2013, fabricants, distributeurs et importateurs qui manipulent plus de 100 grammes de nanoparticules par an doivent le déclarer à l'Anses. Cette déclaration concerne les particules comprises entre 1 et 100 nanomètre. Les données recueillies sur l'usage des nanoparticules permettront de progresser sur la traçabilité de ces substances et sur leurs propriétés écotoxicologiques.

Par ailleurs, l'impact potentiel des *nanomatériaux manufacturés sur la santé* fait partie des risques émergents. En 2012, l'Anses a choisi d'identifier ce thème comme l'une des priorités de son programme de travail et de créer un dispositif permettant une prise en compte globale des questions sanitaires soulevées par les nanomatériaux. L'Agence a ainsi installé un groupe d'experts "*Nanomatériaux et santé*" afin de suivre en temps réel l'actualité scientifique de cette thématique. En parallèle de ce groupe d'experts, l'Anses met à présent en place un comité de dialogue "*Nanomatériaux et santé*" dont la mission sera d'éclairer l'Agence sur les attentes de la société dans ce domaine en matière d'évaluation des risques et de recherche. Il a tenu sa première réunion le 21 novembre 2012.

L'Anses lance, d'autre part, chaque année un Appel à Projets de Recherche en Santé-Environnement-Travail (APR-EST) qui permet de soutenir des projets de recherche dans ce domaine.

### ***Le sorbate de potassium, génotoxique et mutagène***

Le sorbate de potassium (E202) est un agent conservateur alimentaire que l'on retrouve dans de nombreux aliments tels que les yaourts aux fruits, les sauces et les boissons. Considéré comme inoffensif au point de vue toxicologique, selon une étude récente il induirait des effets génotoxiques et mutagènes dans les lymphocytes.

Sources : *Does potassium sorbate induce genotoxic or mutagenic effects in lymphocytes?*  
Mamur S. *et al.*, *Toxicol in vitro* 2010; 24 (3): 790-4

*Genotoxicity of food preservative sodium sorbate in human lymphocytes in vitro*,  
Mamur S. *et al.*, *Cytotechnology* 2012; 64 (5): 553-62



## **ENTREPRISES & BIOTECHS DANS LE DOMAINE DE LA SANTE**

### **CELLECTIS**

Société de biotechnologies a été créée en 1999 sur un transfert de technologie de l'Institut Pasteur. Elle a introduit sur le marché des biotechnologies les méganucléases, des « ciseaux moléculaires » qui permettent de modifier l'ADN d'une cellule de façon ciblée. Ces outils d'ingénierie des génomes sont utilisés pour la recherche fondamentale et l'innovation industrielle, notamment dans les secteurs de l'agriculture biotechnologique et de la santé humaine.

Cette société vient de remporter deux contrats de services (16 millions de dollars au total) auprès du NIH pour produire des cellules souches pluripotentes ou IPS, c'est-à-dire des cellules de la peau à qui l'on administre un cocktail de quatre gènes pour les « reprogrammer » et les ramener à l'état de cellules souches embryonnaires. Ceci a été possible grâce à l'acquisition de licences sur les brevets déposés par le centre de recherche du Pr Yamanaka (Japon), prix Nobel de médecine 2012 récompensé pour cette découverte.

*Source* : Usine nouvelle, 2012, n° 3305

### **ADOCIA**

Elle est spécialisée sur l'insulinothérapie et le traitement de l'ulcère du pied diabétique, l'une des principales complications du diabète. Grâce à sa plateforme technologique de pointe, BioChaperone<sup>®</sup>, ADOCIA améliore l'efficacité et la sécurité des protéines thérapeutiques ainsi que leur facilité d'utilisation pour les patients, avec l'ambition de les rendre accessibles au plus grand nombre. ADOCIA a enregistré ses premiers succès avec des études cliniques positives de phase I et II sur la formulation rapide d'une insuline humaine et des résultats prometteurs de phase I/II sur un produit pour la cicatrisation de l'ulcère du pied diabétique. ADOCIA a également confirmé la valeur de sa technologie pour la formulation d'une insuline analogue rapide en signant un contrat de licence exclusive et mondiale avec un acteur majeur de l'industrie pharmaceutique. ADOCIA développe par ailleurs une combinaison unique d'insuline rapide et d'insuline lente pour une insulinothérapie optimale avec un seul produit.

*Source* : [www.adocia.com](http://www.adocia.com)

### **IMAXIO** (Lyon & Clermont-Ferrand) pour renforcer l'efficacité des vaccins

Née en 2006 de la fusion des sociétés auvergnates Avidis & Diagnostigène, cette société se concentre sur deux domaines : les vaccins et la Génomique.

Dans le domaine des vaccins, la technologie protéines porteuses IMX313 permet une réponse immunitaire sans avoir recours à un adjuvant. Les protéines porteuses permettent d'améliorer l'efficacité des vaccins. Imaxio commercialise sur le marché français le Spirolept<sup>®</sup>, un vaccin humain contre la leptospirose.

La division génomique d'Imaxio intègre une activité de recherche de solutions de diagnostic en oncologie et en immunologie, et une activité de prestations de services dans les domaines de la santé humaine, de l'agroalimentaire ou de l'environnement.

Directeur général : Alexandre LE VERT, ancien de BMS

Membre de Lyon Biopôle (infectiologie) et du CLARA (cancérologie).

\* \*  
\*