



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° 23

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 ou des mesures pour l'innovation

Etude du LEEM 2014 2

Innovations scientifiques et thérapeutique

1. Absence de lien entre vaccination et sclérose en plaques. (C) 3
2. L'apport de la génétique dans la compréhension de la schizophrénie (F) 4
3. L'efficacité des biomolécules améliorée par des acides aminés de synthèse (F) 5
4. Biomarqueurs et intoxication au paracétamol (F) 5
5. Vers des antiprogestatifs plus spécifiques (C) 6
6. L'effet oméga-3, enfin expliqué (F) 6
7. Le nouvel antipaludique de Sanofi sur le marché (C) 6
8. Comment désarmer les bactéries ou une alternative aux antibiotiques ? (F) 7
9. De minuscules particules testées chez l'Homme (C) 7
10. Un antidote d'anticoagulant (F) 8

Santé & Environnement

11. Le cuivre contre les infections nosocomiales. 8

Biotechs

ADVICENNE PHARMA - NOSOPHARM - PHOS'TIN

Étude du Leem 2014

Le nombre de nouvelles molécules est faible, constate l'étude 2014 publiée par le Leem fin septembre sur l'ensemble des biomédicaments commercialisés en France, au 31 mai 2014. Le marché reste cependant en progression, une dynamique portée par les anticorps monoclonaux.

Une évolution stagnante

Au 31 mai 2014, cinq nouvelles molécules ont été commercialisées en France par rapport à fin mai 2013, portant à 173 le nombre total de biomédicaments disponibles dans notre pays. On notera que dans la même période, huit nouveaux biomédicaments ont obtenu une AMM européenne centralisée, mais ils ne sont pas commercialisés en France.

L'étude du Comité Biotechnologie de Santé du Leem de 2004 prévoyait une croissance exponentielle du nombre de biomédicaments commercialisés en France, avec plus de 200 en 2009, drivée par les médicaments recombinants. Une vision un peu trop optimiste, puisque l'évolution n'est plus exponentielle, mais s'infléchit toutes ces dernières années (164 biomédicaments en 2011). La part des biomédicaments parmi les nouvelles molécules approuvées par la FDA diminue d'ailleurs depuis 2010. En 2013, 826 biomédicaments, chiffre proche de 2011 (812), sont en développement, anticorps monoclonaux en tête devant les vaccins.

Les vaccins, toujours prédominants en nombre

Parmi les 173 biomédicaments disponibles sur le marché français, les anti-infectieux à usage systémique, composés très majoritairement de *vaccins* (97 %), sont toujours la classe thérapeutique la plus représentée (36 %) sur la base de l'organe ou du système ciblé (classification ATC de niveau 1), devant les *anticancéreux et immunomodulateurs*. Sans surprise, dans la classification ATC de niveau 2, les vaccins sont donc encore la classe pharmacologique majeure de biomédicaments (35 %), suivis des anticorps monoclonaux (17 %), des facteurs de croissance (9 %), des hormones (9 %) et des enzymes (8 %).

L'ensemble des biomédicaments cible seize aires thérapeutiques, les six principales étant l'infectiologie avec 30 %, l'oncologie/hématologie avec 17 %, l'hémostase avec 14 %, la rhumatologie avec 7 %, la diabétologie avec 5 %, l'endocrinologie avec 4 %.

Si les résultats par classes sont similaires à ceux de 2013, certaines aires thérapeutiques majeures connaissent des différences sensibles, avec en particulier une place nettement plus importante de l'hémostase (5 % en 2013).

Intérêt thérapeutique et innovation modérés

Au 31 mai 2014, les améliorations du service médical rendu (ASMR) obtenues par les *biomédicaments*, qualifiant le progrès apporté par rapport à des traitements déjà existants, sont dans 9 % des cas de niveau I (progrès thérapeutique majeur), 12 % de niveau II (amélioration importante), 16 % de niveau III (amélioration modérée), 19 % de niveau IV (amélioration mineure) et 44 % de niveau V (absence d'amélioration).

Ces chiffres restent stables à l'exception des vaccins. Ils ont obtenu cette année 17 % d'ASMR de niveau I, 15 % d'ASMR de niveau II, 15 % d'ASMR de niveau III, 12 % d'ASMR de niveau IV et 41 % d'ASMR de niveau V, contre respectivement 22 %, 6 %, 19 %, 3 % et 50 % en 2013.

Les niveaux d'ASMR des 5 nouveaux biomédicaments, depuis 2013, s'échelonnent de II à V pour un Service médical rendu (SMR), dans tous les cas, important.

Un marché dominé par les anticorps monoclonaux

Au niveau international, le produit de la vente des biomédicaments augmente progressivement au cours des années, même si de 20 % au début des années 2000 l'évolution plafonne aujourd'hui autour de 10 %.

En France, dans la période de mai 2013 à mai 2014, le chiffre d'affaires total des biomédicaments est supérieur à 5,5 milliards d'euros (contre plus de 4,5 milliards en 2010) en progression de 5 % par rapport à 2013. Ce chiffre d'affaires se partage également entre la distribution en ville (2,9 milliards) et à l'hôpital (2,6 milliards). Cependant, le chiffre d'affaires hospitalier calculé ne prend pas en compte d'éventuelles remises accordées par les laboratoires aux différents hôpitaux.

Bien que représentant seulement 17 % du marché, les *anticorps monoclonaux* portent à eux seuls la moitié du chiffre d'affaires (2,7 milliards d'euros), en hausse de 8 % par rapport à 2013, bien au-dessus des vaccins qui ne viennent qu'en troisième position (8 % du CA), après les facteurs de croissance.

Le marché des biomédicaments fait face à l'arrivée des *biosimilaires*, alerte le Leem. La France en commercialise sept. Par ailleurs, avec 40 sites de production biologique et biotechnologique, la France est bien placée dans le domaine de la bioproduction au niveau mondial. Les 18 biomédicaments les plus coûteux et innovants les plus vendus à l'hôpital en 2010 sont cependant tous produits dans d'autres pays européens.

Source : Leem Date de création : 21 oct. 2014

Innovations scientifiques et thérapeutiques

1. Absence de lien entre vaccination et sclérose en plaques.

Le lien entre vaccination et affections démyélinisantes du système nerveux (ADSN), en particulier la sclérose en plaques (SEP), fait l'objet depuis plus de 20 ans de polémiques en France, concernant la vaccination hépatite B, et plus récemment la vaccination HPV (papillomavirus).

A l'exception de deux études entachées de biais, les nombreuses études qui se sont attachées aux relations entre vaccination contre l'hépatite B et SEP/ ADSN ont conclu à une absence de lien, ce que confirme une récente méta-analyse. Ces études comportent cependant des limitations liées notamment à des incertitudes concernant la date d'administration des vaccins et celle du début des symptômes de la maladie.

La présente étude a été réalisée à partir de la cohorte de la Kaiser Permanente de Californie, système d'assurance maladie recrutant plus de 3,5 millions d'adhérents. Ce système répertorie de manière précise et datée tous les événements médicaux de ses adhérents, toutes les consultations et hospitalisations, tous les examens paracliniques et d'imagerie. Ce registre électronique comporte par ailleurs un système de suivi des vaccinations dans lequel sont entrés tous les vaccins administrés avec leur date d'administration.

L'article rapporte les résultats d'une étude cas témoins incluant 780 patients chez lesquels une ADSN a été diagnostiquée entre janvier 2008 et décembre 2011 : une SEP (427 cas), mais aussi l'une des manifestations considérées comme inaugurales de cette affection comme une névrite optique (177 cas), une myélite transverse (122 cas), une manifestation clinique isolée (33 cas) ou une ADEM (21 cas). Les diagnostics ont tous été confirmés par un expert de la spécialité. Chacun de ces patients a été apparié à 5 témoins en fonction de la date de naissance, du sexe et du code postal, soit un total de 3 885 témoins. La tranche d'âge des femmes de 9 à 26 ans (âge de réalisation de la vaccination HPV) comportait 92 cas et 459 témoins. Tous les vaccins reçus par les cas et les témoins ont été pris en considération.

Cette étude montre qu'à échéance de trois ans, après la vaccination, il n'existe pas de lien statistique entre la vaccination contre l'hépatite B (OR 1,05 [0,72- 1,73]), la vaccination anti-HPV (OR 1,05 [0,62- 1,78] ou toute vaccination (OR 1,03 [0,86- 1,22]).

Concernant la vaccination HPV, dans les 3 mois suivant la vaccination, on observe une tendance non significative à l'augmentation des cas de SEP (OR 2,25 [0,76- 6,65]), mais pas des autres manifestations inaugurales, ce qui ne va pas dans le sens d'un effet réel.

Par ailleurs, il existe une augmentation significative du risque d'apparition de manifestations d'ADSN dans les 30 jours suivant l'administration d'un vaccin quel qu'il soit (OR 2,32 [1,18-4,57]). À noter qu'il existe une différence entre le texte et la figure dans laquelle cette augmentation de risque est observée à 14 jours et non à 30 jours.

Cette étude offre les avantages de porter sur une population importante et d'offrir des garanties relatives au diagnostic des maladies, aux dates des premiers symptômes, aux types de vaccins administrés et à leur date précise d'administration. Elle a également le mérite de s'intéresser non seulement à la SEP mais également aux manifestations isolées généralement considérées comme inaugurales.

Cette étude est très rassurante dans la mesure où elle démontre, à 3 ans, l'absence de lien entre toute vaccination et la révélation d'un ADSN. Ce fait est notamment démontré pour les vaccins hépatite B et HPV (Gardasil® a été le seul vaccin utilisé pendant la période d'étude). Les faibles effectifs n'ont pas permis de répondre à toutes les questions relatives notamment à la vaccination HPV et à certaines manifestations comme les ADEM.

L'augmentation du risque de révélation d'une ADSN à proximité immédiate d'une vaccination (tous vaccins confondus) est une constatation intéressante : le fait que cette augmentation du risque disparaisse à distance va dans le sens d'une non responsabilité du vaccin dans la genèse de la maladie. Par contre, la stimulation immunitaire provoquée par le vaccin peut précipiter le passage d'une phase asymptomatique à une phase symptomatique de la maladie. Une maladie infectieuse peut avoir le même effet.

Cette hypothèse est en accord avec le fait démontré que l'apparition des premières manifestations de SEP fait suite à un processus immunitaire et à un processus de démyélinisation ayant débuté plusieurs années auparavant.

En somme, une étude rassurante de plus concernant la non responsabilité des vaccins dans la genèse des ADSN qui, outre sa qualité, apporte des éléments d'explication pour le lien temporel entre vaccination et révélation de la maladie.

Sources :

1. Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. Langer-Gould A *et al.* *JAMA Neurol.* Published online October 20, 2014. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2633
2. Analyse par Daniel Floret dans : <https://www.mesvaccins.net/web/news/6111-vaccinations-et-affections-demyelinisantes-du-systeme-nerveux-une-nouvelle-etude>

2. L'apport de la génétique dans la compréhension de la schizophrénie

Menée par des chercheurs de l'université de Cardiff, une étude dans le domaine de la psychiatrie a récemment été publiée dans la revue *Nature*. Elle a consisté à décrypter le génome de 150 000 personnes, dont 37 000 schizophrènes, afin de découvrir les variations génétiques impliquées dans cette maladie.

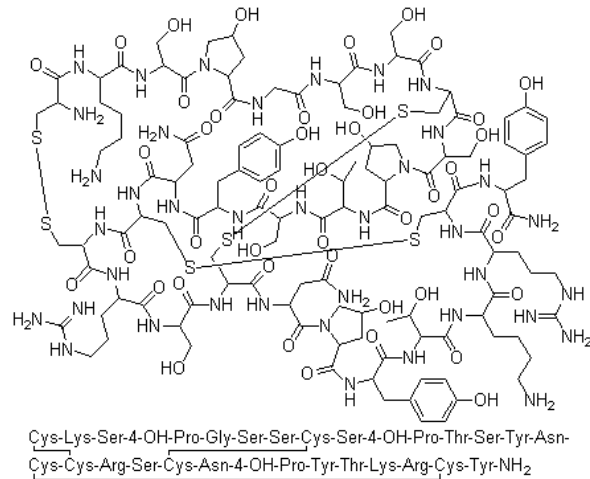
Ces chercheurs ont ainsi identifié, à partir de plus de 80 000 prélèvements, 128 variations génétiques indépendantes, dans 108 régions précises du génome, dont 83 nouvelles, pouvant contribuer à la prédisposition à la maladie. La plupart de ces variations concernent des gènes impliqués dans la transmission de l'information entre les neurones (« neurotransmission ») et dans des fonctions essentielles à la mémoire et l'apprentissage.

Cette étude vient confirmer qu'il existe bien un lien entre la schizophrénie et les gènes du système immunitaire. Des gènes de la zone du cerveau sont aussi concernés, ceux de la transmission d'informations entre neurones, de l'apprentissage et de la mémorisation.

Source : Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nature* 2014 ;511(7510):421-7. doi:10.1038/nature13595

3. L'efficacité des biomolécules améliorée par des acides aminés de synthèse

La structure des protéines détermine une grande part de leur fonction. Quand il s'agit de molécules thérapeutiques, de petites modifications peuvent avoir de grandes conséquences en matière d'effets indésirables ou d'efficacité. La recherche biomédicale construit donc de larges banques de molécules similaires, afin d'identifier la structure la plus adaptée à une indication. Pour de très nombreuses molécules thérapeutiques, les repliements liés aux ponts disulfures entre deux cystéines éloignées dans la séquence linéaire est crucial pour la bioactivité. Une conformation très répandue implique ainsi un doublet de cystéines adjacentes qui vont permettre de rapprocher des domaines distants en se liant à des cystéines éloignées. C'est notamment le cas des peptides de la famille des conotoxines dont dérivent plusieurs antidouleurs de synthèses.



Lors d'une synthèse, la majorité des protéines prend cette forme bioactive, mais une petite proportion se replie dans d'autres conformations faisant intervenir d'autres cystéines. Cela abaisse l'efficacité de la solution contenant ces molécules actives. Afin de résoudre ce problème, des chercheurs de l'École polytechnique fédérale de Lausanne ont créé des acides aminés dithiols, qui portent deux groupements capables de former des ponts disulfures. Ils limitent le risque de conformations inactives et, en concentrant deux liaisons sur un seul point, génèrent même une structure en trois dimensions légèrement différente des structures naturelles.

Lorsque les chercheurs insèrent un acide aminé dithiol en remplacement de deux cystéines adjacentes dans un antagoniste du récepteur nicotinique à l'acétylcholine – administré au cours des opérations chirurgicales pour provoquer le relâchement des muscles –, ils multiplient l'efficacité de la biomolécule par 7,6. Dans un inhibiteur de protéases sérine – potentiellement utilisé en cardiologie ou en virologie –, l'efficacité devient 40 fois plus importante. Et ce n'est que le début de leur évaluation.

Rappelons qu'une approche similaire basée sur des acides aminés non naturels (voir Lettre 4 § 4) a été développée par Ambrx, à La Jolla, en Californie pour une hormone de croissance (ARX201) et par Allozyne, à Seattle, pour un traitement longue durée des sclérose multiples (AZ01).

Source : Dithiol amino acids can structurally shape and enhance the ligand-binding properties of polypeptides. Chen S, *et al.*

1

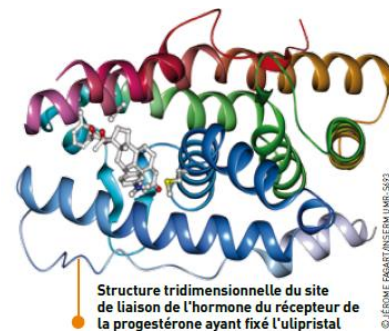
Nat Chem 2014(11):1009-16. doi:10.1038/nchem.2043

4. Biomarqueurs et intoxication au paracétamol

Un groupe de biomarqueurs (11 au total) représentent une signature, rapidement détectable, d'intoxication à l'acétaminophène ou paracétamol. Selon l'étude publiée dans les PNAS, les chercheurs de l'Université du Massachusetts ont identifié, au moyen de la PCR, la nette augmentation des centaines de micro-ARN dans le plasma ou le sérum de patients, ayant absorbé des « overdoses » de paracétamol. La plupart de ces micro-ARN reviennent à la normale au cours du traitement par la N-acétyl-cystéine. Restent un lot de 11 micro-ARN dont le profil et la

dynamique dans la circulation, durant ce traitement, permettent de suspecter une hépatotoxicité latente. Cette élévation précède les autres biomarqueurs standards comme l'alanine-aminotransférase (ALT). De tels microARN peuvent ainsi servir pour un diagnostic sensible et précoce.

Source : Circulating microRNA profiles in human patients with acetaminophen hepatotoxicity or ischemic hepatitis. Ward J, *et al. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Aug 19;111(33):12169-74. doi:10.1073/pnas.1412608111



5. Vers des antiprogestatifs plus spécifiques

Sur le marché de la contraception d'urgence, l'ulipristal ou Ézima® est la molécule la plus récente. Son mode d'action ? Bloquer les récepteurs de la progestérone, une hormone stéroïdienne. Le biologiste Jérôme Fagart et son équipe à Paris ont dévoilé les raisons de son efficacité, liée à sa spécificité.

En effet, les chercheurs ont comparé les structures en trois dimensions des sites de liaison entre les autres antagonistes déjà en vente et des récepteurs stéroïdiens. Ils ont ainsi pu identifier les contacts responsables de la haute spécificité de l'ulipristal. Ces résultats devraient favoriser la synthèse de nouvelles molécules inhibant précisément l'action de la progestérone, pour traiter notamment des pathologies hormonosensibles telles que le cancer du sein.

Sources :

1. *Science & Santé*. N°22. Novembre – Décembre 2014, page 8.
2. Petit-Topin I, *et al. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 6 septembre 2014 (en ligne) ; doi:10.1016/j.jsbmb.2014.08.008

6. Mécanisme d'action des oméga-3

Les effets neuroprotecteurs des lipides polyinsaturés pourraient être liés à la plasticité membranaire qu'ils induisent dans les neurones.

Neuroprotection ou maintien des fonctions cognitives au fil de l'âge, les lipides polyinsaturés, comme les oméga-3, ont des propriétés très intéressantes dans un contexte de vieillissement de la population. Des chercheurs de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire de Nice, en collaboration avec le CNRS, l'Institut Curie, l'Inserm et l'Université de Poitiers, viennent de montrer que leur influence sur la dynamique des membranes synaptiques pourrait en grande partie expliquer ces effets.

Les chercheurs ont étudié des membranes cellulaires ou artificielles enrichies en lipides polyinsaturés. Ils montrent que ces derniers facilitent l'action de la dynamine et de l'endophiline, deux protéines impliquées dans la formation des vésicules, notamment au niveau des synapses pour le transport des neurotransmetteurs. Lorsque ces lipides sont présents en abondance dans les membranes plasmiques, celles-ci sont plus malléables et le cycle de formation – libération – fusion des vésicules est plus rapide. Alors que la plasticité synaptique est au cœur des recherches sur les maladies neurodégénératives, la dynamique induite par les lipides polyinsaturés apporte une réponse pertinente pour expliquer le mécanisme sous-jacent leurs propriétés neuroprotectrices.

Source : Polyunsaturated phospholipids facilitate membrane deformation and fission by endocytic proteins. Pinot M, *et al. Science* 201;345(6197):693-697. doi:10.1126/science.1255288 ; et, Agnès Vernet, dans le n° de *Biofutur* du 11 octobre 2014.

7. Le nouvel antipaludique de Sanofi sur le marché

Annoncé depuis quelque temps, Sanofi et PATH, organisme international à but non lucratif, ont commencé l'expédition, vers les pays endémiques d'Afrique, des premiers lots industriels de médicaments antipaludiques fabriqués avec la nouvelle d'artémisinine hémisynthétique. L'artémisinine hémisynthétique, qui vient en complément des sources d'artémisinine végétale, va élargir l'accès au traitement à des millions de personnes atteintes de paludisme chaque année, dont la plupart sont des jeunes enfants vivant dans les pays africains. Plus d'1,7 million de traitements d'ArteSunate – AmodiaQuine Winthrop (ASAQ – association à dose fixe à base d'artémisinine et d'amodiaquine), fabriqués par Sanofi au Maroc, avec de l'artésunate hémisynthétique, vont être expédiés à partir du centre de distribution du Groupe vers le Burkina Faso, le Burundi, la République démocratique du Congo, le Libéria, le Niger et le Nigeria, au cours des prochains mois.



« Il a été démontré que l'artésunate, le principe actif dérivé de l'artémisinine hémisynthétique, et l'artémisinine hémisynthétique sont identiques à ceux d'origine végétale, indique le groupe dans un communiqué. Par conséquent, la qualité d'ASAQ Winthrop reste inchangée. »

Les approvisionnements d'artémisinine végétale, dérivés de l'armoise annuelle, sont très fluctuants, ce qui entraîne des variations de prix et des pénuries régulières. L'an dernier, PATH et Sanofi avaient lancé la production commerciale d'artémisinine hémisynthétique sur le site du groupe situé à Garessio, en Italie. En mai 2013, Sanofi disposait d'une capacité de production de 50 à 60 tonnes par an, soit un tiers des besoins annuels mondiaux en artémisinine. Cette quantité permet de produire l'équivalent de 125 millions de traitements.

Source : *Biofutur*, n° du 20 août 2014 - <http://www.biofutur.com/Le-nouvel-antipaludique-de-Sanofi-sur-le-marche>

Note : sur le paludisme, consulter également les Lettres **11** § 9 ; **15** § 8 et 9 ; et, sur l'artémisinine, consulter également les Lettres **5** § 7 et **8** § 7.

8. Comment désarmer des bactéries ou une alternative aux antibiotiques ?

L'approche classique par traitement par des antibiotiques entraîne la mort des bactéries qui, pour se défendre, développent rapidement des résistances. Des chercheurs allemands ont décidé de prendre le problème autrement, en diminuant la capacité des bactéries à produire des toxines qui provoquent des dégâts au sein de la cellule eucaryote, lors de l'infection. Les facteurs de virulence de la bactérie sont sous contrôle de régulateurs transcriptionnels.

La transcription est régulée chez les bactéries au niveau de l'initiation de la transcription. Dans leur étude, ces chercheurs ont identifié une série chimique de méthylène-butyrolactones qui modifient des résidus cystéine dans trois régulateurs transcriptionnels de *Streptococcus aureus*, entraînant ainsi une forte diminution de l'expression de l'hémolysine- α , l'un des facteurs les plus virulents. Ils sont tout à fait conscient qu'il reste encore du chemin à parcourir pour obtenir des molécules « *druggables* », avant de procéder aux expérimentations animales.

Source : α -Methylene- γ -butyrolactones attenuate *Staphylococcus aureus* virulence by inhibition of transcriptional regulation, Kunzmann MH, *et al. Chem Sci* 2014;3:1158-1167. doi:10.1039/C3SC52228H

9. De minuscules particules testées chez l'Homme

Les nanoparticules connues sous le nom de « *C dots* » (Cornell dots), des particules inorganiques de très petites tailles ont été étudiées pour la première fois chez l'Homme. Ce sont des nanoparticules de 6 à 7 nm de diamètre qui encapsulent l'indicateur de fluorescence Cy5, de façon à suivre leur internalisation. Ces microparticules sont recouvertes de polyéthylène glycol afin d'éviter leur dégradation dans le foie, et elles sont décorées du peptide

cyclique bien connu, le RGD marqué à l'iode-131. Celui-ci cible les intégrines présentes à forte concentration dans certains cancers, l'iode-131 permettant la détection par tomographie par émission de positons (TEP scan). Testées chez cinq patients atteints de mélanome en phase terminale, les chercheurs du *Sloan Kettering Institute for Cancer Research* ont constaté que ces particules n'étaient pas toxiques et s'éliminaient par voie urinaire.

Source : Clinical translation of an ultrasmall inorganic optical-PET imaging nanoparticle probe. Phillips E, *et al. Sci Transl Med* 2014;6(260ra149): Sci. Transl. Med. doi:10.1126/scitranslmed.3009524

10. Un antidote d'anticoagulant (F)

Pour prévenir la coagulation sanguine au cours d'opérations chirurgicales, l'usage de l'héparine est fréquent. Toutefois, dans quelques cas, en particulier lors d'« *overdoses* », les praticiens ont recours à un antidote qui se lie à l'héparine et réverse son activité. A cet égard, il est fréquent d'utiliser le sulfate de protamine, mais ce dernier n'a pas d'effet sur les héparines à bas poids moléculaire ou sur les héparines synthétiques, comme le fondaparinux (ARIXTRA®).

Pour créer ce nouvel antidote, les chercheurs de Colombie britannique (Canada) ont préparé un châssis moléculaire de type polyglycérol, habillé de polyéthylène glycol, pour améliorer sa biodisponibilité. Ils lui ont ensuite greffé des diméthylamines de façon à obtenir un ensemble positivement chargé. Cet ensemble va se lier aux charges négatives de l'héparine.

Réalisant une étude de type structure-activité, ils ont ainsi identifié ce qui était la meilleure combinaison, de 23 000 daltons décorée de 20 groupes susceptibles de se fixer à l'héparine. La toxicité a été testée chez la souris, l'activité également, de même que chez le rat. Les prochains essais seront effectués chez le porc, puis chez le singe. Un autre plus, serait l'absence de réactions allergiques, comme celles observées avec la protamine.

Source : Affinity-based design of a synthetic universal reversal agent for heparin anticoagulants. Sheno RA, *et al. Sci Transl Med*. 2014;6(260):260ra150. doi:10.1126/scitranslmed.3009427

Note : La FDA a approuvé, en mai 2014, la commercialisation du voraxapar ou Zontivy® comme nouvel anticoagulant. Il s'agit d'un antagoniste PAR-1.

Santé et Environnement

11. Le cuivre contre les infections nosocomiales

Les infections nosocomiales (du grec νοσοκομία *nosokomia* soins donnés à un malade), infections contractées dans les établissements de soins, touchent environ 800 000 personnes par an en France et sont la cause de nombreux décès. Elles représentent un véritable problème de santé publique de sorte que chaque établissement hospitalier dispose d'un **Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN)** lequel est chargé d'organiser et de coordonner la surveillance, la prévention et la formation continue en matière de lutte contre les infections nosocomiales.

Il a été clairement démontré par de nombreuses études scientifiques menées depuis des décennies que le cuivre est capable d'éradiquer les bactéries les plus résistantes, les moisissures et les virus. Parmi ceux-ci, *Helicobacter pylori* responsable des ulcères de l'estomac, les *Legionella*, les *Salmonella*, ou encore *Clostridium difficile*. D'ailleurs, fin février 2008, l'Agence américaine de Protection de l'Environnement (EPA) a homologué le cuivre et ses alliages en tant qu'agents antimicrobiens capables de réduire la prolifération de germes potentiellement responsables d'infections mortelles.

Le Professeur CW Keevil, Directeur du département de l'environnement de santé à l'école des Sciences Biologiques, et son équipe à l'Université de Southampton, ont examiné le taux de survie des dépôts de pathogènes (tels que MRSA, *E. coli*, *L. monocytogenes*, *Influenza A (H1N1)*, *Aspergillus niger*, *Clostridium difficile*) dans un

environnement sec sur de l'acier inoxydable et sur différents alliages de cuivre. Sur une surface en cuivre, le temps de survie des microorganismes oscillerait entre cinq minutes et deux heures, suivant les circonstances (température, humidité, concentration en cuivre de l'alliage) et le type de germe. Ces propriétés ont été observées pour nombre de bactéries à l'origine d'infections nosocomiales (*E. coli*, staphylocoque doré, *Clostridium difficile*), y compris les formes résistantes à plusieurs antibiotiques. C'est aussi le cas pour le norovirus, principal responsable des épidémies de gastro-entérites chez l'adulte.

Lors du 25^e congrès de la Société française d'hygiène hospitalière, qui s'est déroulé début juin 2014 à Marseille, ont été évoquées, non seulement, cette expérimentation menée dans le centre hospitalier de Rambouillet (Yvelines) mais également, celle menée au sein du service de néonatalité du CHU d'Amiens (Somme), pour dresser le bilan de leurs expériences menées contre ces infections nosocomiales. Les deux hôpitaux pionniers sont catégoriques : le nombre de bactéries a chuté sur les surfaces de contact.

Les Éhpad (Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) forment une autre cible de choix en raison de leur vulnérabilité aux épidémies virales. À Laval, le Cigma (Centre InterGénérationnel Multi Accueil) a ainsi sauté le pas, dès 2008, et depuis, n'a constaté aucune épidémie de type gastro-entérite ou infection urinaire.

Sources :

1. The role of the surface environment in healthcare-associated infections. Weber DJ, *et al.* *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(4):338-44. doi:10.1097/QCO.0b013e3283630f04
2. Mechanism of copper surface toxicity in Escherichia coli O157:H7 and Salmonella involves immediate membrane depolarization followed by slower rate of DNA destruction which differs from that observed for Gram-positive bacteria. Warnes SL, *et al.* *Environmental Microbiology*, 2012;14(7):1730-1743. doi:10.1111/j.1462-2920.2011.02677

Biotechs dans le domaine de la santé

ADVICENNE PHARMA

Advicenne est une société pharmaceutique qui développe des médicaments pour enfants souffrant de maladies neurologiques (ex. : épilepsie), rénales ou orphelines. Leurs produits et traitements sont adaptés à la pédiatrie (maîtrise de la dose et administration facile).

ADV7103 est une formulation innovante sous la forme de **mini-comprimés** pour le traitement d'une maladie rénale orpheline. (Statut Orphelin)

Advicenne a récemment signé un accord de licence avec la société allemande Desitin, en vue de commercialiser un nouvel antiépileptique sur le marché Français, le lévétiracétam, sous forme de microgranules. Le lévétiracétam est indiqué dans le traitement des épilepsies partielles, des épilepsies myocloniques juvéniles et des épilepsies tonico-cloniques généralisées idiopathiques.

Source : <http://advicenne.com/research-development/pipeline>

NOSOPHARM

Nosopharm est une entreprise innovante de biotechnologie dédiée à la recherche et au développement de nouveaux médicaments anti-infectieux s'attaquant, en particulier, à la multirésistance bactérienne aux antibiotiques, problème particulièrement critique dans le cas des infections nosocomiales. Pour cela, Nosopharm a conçu une plateforme technologique anti-infectieuse innovante basée sur l'exploitation pharmacologique de la biodiversité microbienne.

L'entreprise a ainsi développé une expertise unique dans le criblage et la caractérisation de métabolites secondaires bioactifs produits par une bioressource microbienne originale : les genres bactériens *Xenorhabdus* et *Photorhabdus*.

NOSO-95 est la première molécule de la nouvelle classe antibiotique des Odilorhabdines. Elle a été découverte à partir d'une bactérie du genre *Xenorhabdus*. Elle est active contre les pathogènes Gram négatifs multirésistants les plus préoccupants : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Elle a démontré une preuve de concept thérapeutique *in vitro* et *in vivo*, étayant ainsi son fort potentiel pour traiter les infections nosocomiales qui mettent sérieusement en danger la vie des patients. **NOSO-95** fait actuellement l'objet d'un programme d'optimisation pharmacologique en vue de la faire entrer en phase préclinique réglementaire (Projet OOPERA).

PHOS'TIN

Phost'In, « Grand Prix » du Concours National d'Aide à la Création d'Entreprises de Technologie Innovantes 2014.

Phost'In développe une nouvelle classe de biomolécules synthétiques anticancéreuses, les « phostines », au mode d'action innovant. Sur 400 composés déjà synthétisés, un candidat médicament, qualifié pour le traitement des glioblastomes, entre en préclinique réglementaire. L'équipe teste actuellement plusieurs composés issus de sa plateforme sur de nouvelles indications.

Fruit de 10 ans de travaux académiques, la Jeune Entreprise Innovante est portée par les Professeurs Norbert Bakalara, Jean-Luc Pirat et David Virieux, de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM). Elle est dirigée par Karine Chorro, CEO, et Ludovic Clarion, Directeur R&D. Elle est incubée dans les locaux de l'École de chimie de Montpellier, et bénéficie de l'expertise scientifique des inventeurs. Pour finaliser le projet de création d'entreprise, l'équipe a reçu le soutien de Languedoc-Roussillon Incubation, de la SATT AxLR, de la Région Languedoc-Roussillon et de l'Agglomération de Montpellier, via leur fonds de maturation. Les travaux originaux ont été conduits au sein d'un consortium académique regroupant l'INM, l'ICGM, l'ENSCM, le CNRS, l'Inserm, les Universités de Montpellier I et II, Paris 13 et le CEA, avec l'appui renouvelé de l'ANR et de l'INCa.

Les phostines sont de nouveaux phosphinosucres: hétérocycles phosphorés polyhydroxylés, à activité anticancéreuse. L'évaluation biologique de ses composés a révélé une activité anticancéreuse des phosphinosucres sur les cellules de glioblastome multiforme.