



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° 57

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective Scientifique et Programmation*

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement – santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-ups ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

Mise au point

1. Vers une nouvelle génération d'anticorps monoclonaux

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. La peau comme modèle de circuits connectés étirables (F)
3. Les macrophages au cœur du dilemme tatouage – détatouage de la peau (F)
4. Neurogenèse, addiction et vulnérabilité aux rechutes dues aux stupéfiants (F)
5. Le composé BT001 au secours des douleurs neuropathiques (P)
6. Le « parachute » : une forme galénique artisanale utilisée dans les addictions (C)
7. Un nouvel antibiotique découvert chez l'ornithorynque
8. Une nouvelle application pour la romidepsine

Brexit et Agence européenne des médicaments

Les « Biotechs » dans le domaine de la santé

MEDDAY

HEMARINA (HEMARINA.COM)

Mise au point

1. Vers une nouvelle génération d'anticorps monoclonaux

Depuis la fin des années 1990, avec la mise sur le marché du rituximab pour traiter les lymphomes non hodgkiniens, plus de 60 anticorps monoclonaux (AcM) sont commercialisés, la plupart d'entre eux étant des immunoglobulines de type G (IgG). Avec les progrès dans l'« humanisation » de ces AcM, passant des AcM murins (-momab), aux AcM chimères (-ximab), puis « humanisés » (-mumab), et enfin humains (-umab), il a été possible de préparer des anticorps conjugués (immunoconjugués) avec des agents cytotoxiques, des radioisotopes, de les modifier par pégylation, d'élaborer des fragments d'anticorps et des anticorps bispécifiques. Plus d'une trentaine d'entre eux sont utilisés en oncologie, mais aujourd'hui les AcM sont également utiles dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques, comme l'arthrite rhumatoïde, et de maladies auto-immunes (psoriasis) et, au-delà, dans la prise en charge de patients avec des maladies cardiovasculaires, infectieuses, de l'ostéoporose et dans la transplantation d'organes, ou encore comme antidote (l'idarucizumab) de l'anticoagulant dabigatran. Aujourd'hui, nous voyons également apparaître sur le marché des biosimilaires. Malgré ces progrès spectaculaires, il est nécessaire de repenser leurs caractéristiques pour une meilleure exposition systémique, d'imaginer des biomolécules avec des profils pharmacocinétiques adaptés, d'envisager des administrations au sein même de la tumeur afin de diminuer les effets indésirables. Par ailleurs, pour traiter des pathologies cérébrales (glioblastomes) ou neurodégénératives (ciblage de l' α -synucléine dans la maladie de Parkinson ; des protéines tau ou β -amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer avec l'aducanumab ou le crénézumab, en cours d'essais cliniques de phase III), il faut inventer de nouvelles stratégies car, dans ces pathologies, il faut administrer de fortes doses d'AcM (avec des coûts prohibitifs). Le développement de « chevaux de Troie », pour traverser la barrière hématoencéphalique, fait appel à la fusion des AcM avec des produits naturels qui utilisent les récepteurs de la transferrine, qui servent de cargo pour transporter l'anticorps, par transcytose. D'autres récepteurs sont actuellement utilisés dans les phases précoces de développement, à savoir les récepteurs de l'insuline, de la mélanotransferrine, de folates, etc.

Source : Carter PJ, Lazar GA. Next generation antibody drugs: pursuit of the 'high-hanging fruit'. *Nature Reviews | Drug Discovery* 2017, doi: 10.1038/nrd.2017.227

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. La peau comme modèle de circuits connectés étirables

Un certain nombre de dispositifs électroniques connectés adhérents sur la peau, destinés à transmettre des informations sur la santé, un traitement médical ou la mesure de paramètres biologiques sont en plein développement. Ces dispositifs doivent répondre à de nombreux critères dont la sécurité, la déformabilité et une grande biocompatibilité avec la peau ou la partie du corps où ils seront implantés. Des chercheurs de l'Université de Stanford et de l'Institut de technologie de Samsung en Corée décrivent, pour la première fois, un processus de fabrication de circuits électroniques déformables. Les puces mises au point ont une forte densité de transistors (374 par cm^2) avec une capacité d'étirement de 100 % sans pertes de qualités intrinsèques. Pour réaliser cette prouesse, les chercheurs se sont inspirés de la déformabilité de la peau en utilisant des polymères à blocs pour former des films multicouches et y intégrer des circuits. Ils proposent deux procédés de fabrication par gravure ou impression par jet d'encre. Une véritable innovation dans ces nouveaux « tatouages ».

Source: Wang S, Xu J, Wang W, Wang G-J N, Rastak R, et al. Skin electronics from scalable fabrication of an intrinsically stretchable transistor array. *Nature*, March 2018, 55, 83–88. doi: 10.1038/nature25494

3. Les macrophages au cœur du dilemme tatouage – détatouage de la peau

À l'heure même où se tenait à Paris le Salon mondial du tatouage, événement très fréquenté, largement commenté et encouragé par les médias télévisés nationaux (en dépit des risques rapportés lors d'une séance mémorable de notre Académie... mais totalement ignorée par ces mêmes médias), une découverte fondamentale réalisée au sein du Centre d'immunologie de Marseille-Luminy vient bouleverser nos connaissances sur la pérennité des tatouages de la peau.

À l'aide d'un modèle de souris génétiquement modifiées, les chercheurs ont en effet montré que les macrophages du derme étaient le seul type de cellules à absorber les pigments contenus dans les mélanocytes lors du tatouage de la queue des souris (les « mélanophages » chez l'humain). Or, malgré la mort programmée de ces macrophages, l'apparence du tatouage ne changeait pas. L'équipe a donc conclu que les macrophages morts libéraient le pigment dans la zone les environnant où, au cours des semaines suivantes, ce pigment était réabsorbé par de nouveaux macrophages (issus des monocytes circulants et provenant de la moelle osseuse) dans une peau tatouée. Les chercheurs ont ainsi transféré un morceau de peau tatouée d'une souris « normale » à une autre (rendue génétiquement dépourvue de macrophages au niveau du derme) et découvert que, six semaines plus tard, la plupart

des macrophages porteurs de pigments provenaient de l'animal receveur (dépourvu de macrophages au niveau du derme), plutôt que de l'animal donneur (la souris « normale »).

La persistance d'un tatouage est donc plus liée à un problème dynamique de renouvellement des macrophages du derme plutôt qu'à leur longévité. L'idée est maintenant de trouver un moyen d'éliminer, ne serait-ce que transitoirement, les macrophages de la peau d'un sujet souhaitant être détatoué pour que les pigments libérés par les impulsions laser ne soient plus immédiatement recaptés par ces cellules et puissent être éliminés rapidement par voie lymphatique.

Source : Baranska A, Shawket A, Jouve M, Baratin M, Malosse C, Voluzan O, et al. Unveiling skin macrophage dynamics explains both tattoo persistence and strenuous removal. *J Exp Med* 2018 (Mer 6). pii: jem.20171608.doi: 10.1084/jem.20171608.

4. Neurogenèse, addiction et vulnérabilité aux rechutes dues aux stupéfiants

On sait depuis longtemps que c'est dans le gyrus dentelé, qui fait partie de l'hippocampe, que se situe une étape fondamentale de la neurogenèse, à tous les âges de la vie, et qu'une neurogenèse anormale est corrélée à de nombreux désordres neuropsychiatriques comme des troubles de la mémoire ou de l'humeur. Une équipe de chercheurs bordelais (Inserm U 1215 et Université de Bordeaux) vient de démontrer expérimentalement que les comportements d'addiction aux drogues, notamment la cocaïne, et la vulnérabilité aux rechutes sont liés à l'aptitude du cerveau à produire de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe.

Deux groupes de souris ont été comparés : un groupe sain et un groupe génétiquement modifié pour que la neurogenèse au niveau de l'hippocampe soit diminuée. Les souris ont été entraînées à s'autoadministrer de la cocaïne en introduisant leur nez dans un trou et le nombre d'actions à fournir pour obtenir une quantité similaire de drogue a ensuite été progressivement augmenté. Les chercheurs ont constaté que les souris transgéniques montraient une plus grande motivation (mesurée en nombre d'actions dans les trous) pour obtenir de la cocaïne. Après plusieurs semaines de sevrage, les souris ont été de nouveau exposées à l'environnement dans lequel elles avaient appris à s'autoadministrer de la cocaïne. Les souris transgéniques ont alors montré une plus grande susceptibilité à la rechute en cherchant à nouveau à déclencher l'administration de la drogue.

En démontrant que la neurogenèse est un facteur clé dans la vulnérabilité à l'addiction, ces travaux offrent de nouvelles perspectives dans la compréhension de la fragilité individuelle face à la pharmacodépendance. En clair, la prise de substances stupéfiantes (pas seulement la cocaïne) à l'adolescence, période la plus favorable à l'initiation de la consommation de ces substances, a des conséquences dramatiques en les rendant à la fois plus toxicomanes et plus vulnérables à la rechute lors des tentatives de sevrage dans la mesure où c'est précisément à l'adolescence que la neurogenèse est optimale dans le gyrus dentelé.

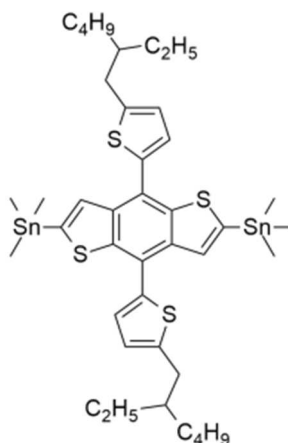
Source: Deroche-Gamonet V, Revest JM, Fiancette JF, Balado E, Koehl M, Grosjean N, et al. Depleting adult dentate gyrus neurogenesis increasing cocaine-seeking behavior. *Mol Psychiatry* 2018 (March 5). doi: 10.1038/s41380-018-0038-0.

5. Le composé BT001 au secours des douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique est une entité physiopathologique bien spécifique, résultat d'une lésion des nerfs périphériques associée à des pathologies comme le diabète, le cancer ou le zona ou bien causée par un traumatisme accidentel ou au décours d'une intervention chirurgicale. Elle affecte environ 4 millions de personnes en France. C'est une maladie invalidante avec un coût social très élevé. Les traitements actuels sont peu efficaces, essentiellement constitués de médicaments repositionnés comme les antidépresseurs et les antiépileptiques : moins de 50 % des patients obtiennent une réduction significative de leurs douleurs souvent au prix d'effets secondaires importants.

Des chercheurs français (Institut des neurosciences de Montpellier et Laboratoire d'innovation thérapeutique de Strasbourg) viennent de mettre en évidence un rôle inattendu dans la douleur chronique d'une cytokine appelée FL, exprimée par les cellules hématopoïétiques sur le site même de la lésion. Cette cytokine est le ligand d'un récepteur appelé FLT3 (*fms-like tyrosine kinase 3*) dont l'activation déclenche une hypersensibilité douloureuse lorsque l'on injecte FL au niveau du nerf sciatique. S'ensuit une réaction qui maintient la douleur en agissant très en amont sur d'autres constituants du système sensoriel, connus pour rendre permanente la douleur (phénomène de « chronicisation »). Or, ces douleurs chroniques sont abolies chez les souris déficientes en récepteurs FLT3, ou chez les souris sauvages dont on a désensibilisé FLT3. Grâce à un criblage à haut débit (plus de 3 millions de molécules) et une recherche *in silico* poussée, les chercheurs ont identifié un modulateur allostérique négatif de FLT3, le composé BDT001, un inhibiteur non compétitif de la liaison entre FL et FLT3, empêchant ainsi la chaîne

d'événements conduisant à la douleur chronique. Administrée à des modèles animaux, le composé BDT001 a réduit, en trois heures, les symptômes douloureux neuropathiques typiques comme l'hyperalgie, une sensation douloureuse accrue, ou l'allodynie, une réaction douloureuse à des stimuli normalement non douloureux, avec un effet qui persiste 48 heures après une seule administration. Administré à des animaux ne présentant pas de douleur, le composé BDT001 n'a aucun effet pharmacologique intrinsèque.



BDT 001 (C₄₀H₅₈S₄Sn₂)

Le développement de l'innovation thérapeutique issue de ces travaux de recherche est assuré par la start-up Biodol Therapeutics, qui pourrait ainsi mettre au point la toute première thérapie spécifique des douleurs neuropathiques.

Note : L'acronyme FMS vient de l'anglais « *FMS gene* » qui code le récepteur du facteur de croissance macrophage- et monocyte-spécifique, ou facteur de type 1 stimulant la formation de colonies (CSF- 1, *colony-stimulating factor*).

Source : Rivat C, Mechaly CSI, Leyris JP, Diouloufet L, Sonrier C, Philipson Y et al. Inhibition of neuronal FLT3 receptor tyrosine kinase alleviates peripheral neuropathic pain in mice. *Nat Commun*, 1042, 2018 (12 March). doi: 10.1038/s41467-018-03496-2

6. Le « parachute » : une forme galénique artisanale utilisée dans les addictions

Un « parachute » est un sachet, souvent grossièrement préparé, constitué d'une enveloppe en papier à cigarette, ou en papier toilette, fermé par pliage ou tortillonnage, contenant une substance psychoactive destinée à être absorbée en totalité, sans l'ouvrir et par voie orale. Le but recherché par le toxicomane est de réunir dans une même unidose le contenu de plusieurs formes unitaires : gélules, comprimés broyés, ou poudre plus ou moins cristallisée.

Apparu au début des années 2000, surtout pour les amphétamines, le parachute a été développé depuis pour d'autres substances (3,4-méthylldioxyamphétamine, opiacés, mescaline, benzodiazépines...) et a été à l'origine de divers accidents dus à des surdosages. L'effet attendu par les consommateurs peut être soit une libération immédiate, déclenchant un « flash » après la forte dose administrée, soit une libération prolongée permettant de ressentir l'activité de la substance sur une longue période.

Afin d'étudier les caractéristiques pharmacocinétiques de ces enveloppes, des essais de libération *in vitro* ont été menés en utilisant de l'acide acétylsalicylique dont le profil de dissolution était voisin des substances psychoactives trouvées dans ces parachutes.

Recrutés dans des centres d'addiction, des consommateurs ont préparé des parachutes selon leur propre méthode, et ont initié le personnel du laboratoire afin de standardiser les préparations. Des essais de dissolution, avec des capsules dures comme témoin, contenant 150 mg d'acide acétylsalicylique cristallisé ou pulvérulent ont été menés dans un dissolutest conforme à la Pharmacopée européenne, dans une solution à pH 2 (NaCl 0,2 M, HCl 0,2 M) à 37 ± 0,5 °C, pendant 2 heures, puis 3 heures dans un tampon à pH = 7.

Après 2 heures, la moyenne de libération à partir des parachutes était de 26 % pour le produit cristallisé, de 35 % pour le produit pulvérisé et de 90,5 % pour les capsules. Des différences significatives ont été observées suivant que des parachutes préparés en laboratoire étaient fabriqués avec du papier à cigarettes

ou avec du papier toilette : 30,6 % pour les premiers et 100 % pour les seconds. En présence d'éthanol (à 40 % et à pH = 2), la quasi-totalité (80,5 %) du contenu était dissoute.

Ces pratiques se révèlent donc toutes dangereuses car, si l'effet immédiat d'une forte dose est attendu, le consommateur aura tendance à absorber une dose supplémentaire s'il a affaire à un parachute à libération prolongée, risquant ainsi une overdose. Si à l'inverse un effet retard est attendu, l'absorption simultanée d'alcool déclenchera une libération massive immédiate.

Quoi qu'il en soit, il faut attirer l'attention des consommateurs sur les risques dus à des vitesses de libération inattendues de ce type de préparation artisanale pouvant être responsables de surdosages presque toujours toxiques.

Sources : Boels D, Grall-Bronnec M, Guerlais M, Le Roux G, Spiers A, et al. Parachuting: a dangerous trend in recreational psychoactive substances delivery. *Expert opinion on drug delivery* 2017; 14 (4): 491–495.

Daveluy A, Géniaux H, Baumevieuille M, Létinier L, Matta M-N, et al. Parachuting psychoactive substances: pharmacokinetic clues for arm reduction. *Addictive Behavior* 2018; 78:173–177.

7. Un nouvel antibiotique découvert chez l'ornithorynque

« La résistance aux antibiotiques entraînée par la consommation croissante de ceux-ci est une menace croissante pour la santé mondiale ». Publiée le lundi 26 mars 2018 dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS), une étude, fondée en partie sur des projections, indique que : « la consommation globale totale d'antibiotiques, en 2015, était estimée à 42,3 milliards de doses quotidiennes déterminées ». Dans les 76 pays étudiés, l'absorption d'antibiotiques est passée de 21,1 milliards de doses quotidiennes déterminées, en 2000, à 34,8 milliards, en 2015. Corrélé à l'augmentation de leur produit intérieur brut (PIB), le niveau de consommation d'antibiotiques a particulièrement augmenté dans les pays à revenu intermédiaire ou faible (LMIC) : +114 % en 16 ans, pour atteindre 24,5 milliards de doses quotidiennes déterminées.

Toute nouvelle découverte en ce domaine est donc bonne à prendre. L'ornithorynque (*Ornithorhynchus anatinus* – l'une des cinq espèces de l'ordre des monotrèmes), animal semi-aquatique endémique de l'est de l'Australie, y compris la Tasmanie, pourrait être à l'origine d'un nouvel antibiotique. Des chercheurs australiens ont trouvé que son lait contient une protéine aux propriétés antimicrobiennes remarquables, selon une étude publiée dans la revue *Structural Biology Communications*. Contrairement aux humains, les ornithorynques ne possèdent pas de glandes mammaires. Chez les femelles, le lait maternel est sécrété par des glandes lactantes à même la peau. Une fois les œufs éclos, les petits se nourrissent en léchant le ventre de leur mère. Pour protéger ses rejetons des bactéries qui pourraient contaminer leur nourriture, l'espèce a développé un antibiotique naturel spécifique. Cette protéine dénommée protéine du lait des monotrèmes (MLP, pour *monotreme lactation protein*) est composée d'un monomère de 12 hélices et de deux courtes hélices β . Sa structure tridimensionnelle ne présenterait aucune similitude avec des structures déjà connues.

Source : Newman J, Sharp JA, Enjapoori AK, Bentlay J, Nicholas KR, et al. Structural characterization of a novel monotreme-specific protein with antimicrobial activity from the milk of the platypus. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.* 2018; 74 (Pt 1): 39–45.

8. Une nouvelle application pour la romidepsine

La romidepsine, un inhibiteur d'histones désacétylase commercialisé sous le nom ISTODAX[®] et indiqué pour le traitement des lymphomes périphériques à cellules T (LPCT) pourrait trouver une nouvelle application, celle de lutter contre les déficits sociaux associés à l'autisme.

Les histones de l'ADN sont normalement acétylées pour permettre le déroulement des mécanismes transcriptionnels. Leur désacétylation par les histones désacétylases est l'un des mécanismes utilisés dans la régulation épigénétique de l'expression des gènes. Un gène dont le promoteur est au niveau d'histones acétylées sera transcrit, tandis que la désacétylation de ces histones par les histones désacétylases au niveau du promoteur de ce gène va en bloquer l'expression.

Dans une étude récente, les auteurs montrent que les gènes affectés par la romidepsine joueraient le même rôle dans certains cancers et dans l'autisme, de sorte qu'un bref traitement avec une faible dose de romidepsine restaurerait les fonctions sociales dans un modèle murin d'autisme, en ciblant un ensemble de gènes impliqués dans la maladie¹. C'est le cas, en particulier du gène *Shank3*. Or, dans ce même modèle de souris autistes, le taux d'histones

désacétylases est particulièrement élevé, rendant la chromatine du noyau très compacte, prévenant ainsi le matériel génétique de s'exprimer. De très nombreuses publications (228 dans Pubmed répondant à *Shank3*, *autism*) ont souligné le rôle du gène *Shank3* comme produisant des effets moléculaires et comportementaux distincts, entre autres, chez les souris. Les auteurs de cette nouvelle étude montrent donc qu'un bref traitement de ces souris par la romidepsine rétablit l'expression de ce gène et, de là, normalise le comportement de ces souris.

À noter la mise au point très récente d'un modèle d'autisme chez le poisson-zèbre grâce à la technique CRISPR/Cas9².

Sources:

1. Qin L, Ma K, Wang ZJ, Hu Z, Matas E, Wei J, Yan Z. Social Deficits in *Shank3*-Deficient Mouse Models of Autism Are Rescued by Histone Deacetylase (HDAC) Inhibition. *Nature Neuroscience* 2018; 21(4): 564–75.

Liu CX, Li CY, Hu CC, Wang Y, Lin J, Jiang YH, Li Q, Xu X. CRISPR/Cas9-induced *Shank3b* mutant zebrafish display autism-like behaviors. *Mol Autism* 2018; 9(23). doi: 10.1186/s13229-018-0204-x

Brexit et Agence européenne des médicaments

L'Agence européenne des médicaments (AEM) vient de réallouer aux autres États membres la responsabilité de toutes les Autorisations de mise sur le marché (AMM) centralisées pour lesquelles le Royaume-Uni est actuellement rapporteur ou corapporteur. Cette réallocation se fait sur la base de l'expertise particulière de certaines Agences réglementaires et de la charge de travail associée à chaque dossier (le nombre de dossiers attribués à chaque État membre n'est pas rendu public pour l'instant). Au total, 370 produits de médecines humaine et vétérinaire seront répartis entre les 27 pays de la Communauté européenne, plus la Norvège et l'Islande. En ce qui concerne les médicaments de médecine humaine dépendant du Comité des médicaments à usage humain, les génériques pourraient être attribués à des États dont l'adhésion récente ne leur a pas permis de s'impliquer pleinement dans ce domaine. Des groupes de produits (même INN, appartenant aux mêmes demandeurs de l'AMM) seront attribués au même rapporteur – corapporteur. Les corapporteurs des dossiers (biosimilaires et demandes nouvelles complètes) dont le Royaume-Uni est rapporteur seront nommés rapporteurs dans la limite de 10 dossiers par autorité nationale compétente. Pour le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance, les rapporteurs du princeps recevront automatiquement la responsabilité du suivi des génériques correspondants, sachant que chaque Autorité nationale compétente ne pourra recevoir plus de 5 dossiers pris préalablement en charge par le Royaume-Uni. Les nouveaux rapporteurs – corapporteurs seront identifiés auprès des demandeurs – détenteurs de l'AMM à la fin du mois et seront pleinement responsables le 30 mars 2019 au moment du retrait du Royaume-Uni. Désormais, le Royaume-Uni ne prend plus de décisions réglementaires au sein de l'AEM et n'y joue donc plus de rôle actif.

Source : EMA Redistributes Responsibility For 370 Drugs Currently Overseen By UK, Ian Shofield, Pink Sheet (Pharma Intelligence), 16 Avril 2018.

« Biotechs » dans le domaine de la santé

MEDDAY (MEDDAY-PHARMA.COM)

Société fondée, en 2011, par Frédéric Sedel, Docteur en médecine et PhD (neurologue et chercheur en neurosciences), et Guillaume Brion, Docteur en médecine, dont les objectifs sont de trouver des thérapeutiques innovantes pour traiter des pathologies du système nerveux central, liées aux erreurs innées du métabolisme (sclérose en plaques, autisme, maladie d'Alzheimer).

Pour ce faire, ils ont créé — en partenariat avec l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris et le Commissariat à l'énergie atomique — une plateforme de recherche SPECMET, qui permet d'identifier des cibles thérapeutiques en s'appuyant sur l'analyse de métabolites présents dans le liquide céphalorachidien (avec les outils de la métabolomique et de la lipidomique). Le premier composé-chef de file de MedDay, MD1003 (biotine à haute dose), est en cours de développement chez des patients atteints de sclérose en plaques en progression. Les résultats des essais cliniques de Phase III ont été publiés, en avril 2015, dans la revue *Journal of Multiple Sclerosis*. Un second candidat, le composé MD1103 est actuellement évalué dans l'objectif de traiter les symptômes chez des patients autistes.

Medday a reçu, le 14 mars 2018, le « Trophée des Futures Licornes ». Ce trophée récompense des entreprises technologiques françaises non cotées de moins de 15 ans et qui affichent des perspectives de croissance remarquables.

Source : Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Mult Scler. 2016 Nov; 22(13): 1719–1731.

HEMARINA (HEMARINA.COM)

Hemarina est une entreprise de biotechnologie, fondée en 2007 par le Dr Franck Zal, expert reconnu mondialement dans le domaine de l'hémoglobine des invertébrés marins et leur transport d'oxygène, dont le siège social est basé à Morlaix (Finistère). La société est spécialisée dans le développement de transporteurs d'oxygène universels d'origine marine. Hemarina possède une filiale technico-commerciale à Boston (Hemarina Inc) et une filiale de production de sa matière première sur l'île de Noirmoutier.

La technologie d'Hemarina est la seule actuellement en développement dans le monde à reposer sur une hémoglobine naturelle, extracellulaire, de haut poids moléculaire, fonctionnant sur une large plage de température (de 4 °C à 37 °C) et ne nécessitant aucun cofacteur. De plus, l'un des atouts essentiels de cette technologie est l'absence d'effets vasoconstricteurs et hypertenseurs tels qu'on peut les observer avec les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (TOBH, en anglais HBOC, pour *haemoglobin based oxygen carriers*) de première génération.

À partir de sa plateforme technologique brevetée basée sur les propriétés de l'hémoglobine de l'arénicole (ver marin), qui transporte 40 fois plus d'oxygène que l'hémoglobine humaine, Hemarina a identifié quatre applications fortement créatrices de valeur à court ou moyen terme :

- un transporteur d'oxygène thérapeutique : HEMOXYCarrier®;
- un additif aux solutions de préservation d'organes : HEMO₂life®;
- un pansement oxygénant : HEMHealing®;
- un intrant à la bioproduction industrielle : HEMOXCell®/HEMBoost®.

Le 14 mars 2018, Hemarina a également été sélectionnée par le « Trophée des Futures Licornes ».

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n°57 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Frédéric Bonté, Jean-Claude Chaumeil, Jean-Michel Guillon.

Erratum : dans la Lettre 56, § 9 (Contamination au plomb en Guyane), ligne 2: lire plomb au lieu de mercure.