



# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE 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° 20

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

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

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

### SOMMAIRE

<b>Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation</b>	<b>2</b>
Journée d'information Ile-de-France Horizon 2020 : les appels à projets 2015 en santé	2
Aviesan et les ITMOs en bref...	2
<b>Innovations scientifiques et thérapeutiques</b>	<b>2</b>
1. Thérapie de l'apnée du sommeil par stimulation des voies aériennes supérieures (C)	2
2. Ataluren et myopathie de Duchenne (C)	3
3. Ataluren et mucoviscidose (C)	3
4. Trebananib pour le cancer ovarien récidivant (TRINOVA-1) (C)	4
5. Insuline Biochaperone Lispro (C)	4
6. <i>Neisseria meningitidis</i> et CD147 (F)	5
7. La gabapentine dans le sevrage alcoolique (C)	6
8. Leucémie lymphoïde chronique & ibrutinib ou ofatumumab (C)	6
9. Immunothérapie et mélanomes (C)	6
10. Histone désacétylase 3 et microbiote (F)	7
<b>Santé et Environnement</b>	<b>7</b>
11. ANSES & substances reprotoxiques	7
12. Effet synergique de l'alcool et du tabac sur le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage	8
<b>Biotechs dans le domaine de la santé</b>	<b>8</b>
<i>GREENTECH</i>	8
<i>ANALGESIA PARTNERSHIP, NEURONAX, SETUBIO</i>	9

## DES GENERALITES SUR L'INNOVATION OU DES MESURES POUR L'INNOVATION

### • Journée d'information Ile-de-France Horizon 2020 : les appels à projets 2015 en santé

Le Réseau Entreprise Europe, le Pres Sorbonne Paris Cité, le Genopole et Medicen, en association avec les Points de contacts Nationaux, a organisé le **vendredi 6 juin 2014 à Paris** à l'intention de la **communauté francilienne de santé** une journée d'information sur les opportunités liées aux appels à projets 2015 du programme-cadre européen Horizon 2020.

### • AVIESAN et les ITMOs en bref...

L'Alliance pour les Sciences de la Vie et de la Santé, AVIESAN, a confié aux Instituts thématiques multi-organismes (ITMO) une mission de coordination des opérateurs nationaux de la recherche. Dix ITMOs ont été mis en place, au nombre desquels figure « l'Institut des Technologies pour la Santé » (ITS). L'Institut se décline en cinq segments principaux : l'imagerie, le développement des médicaments, les biotechnologies, la chirurgie, et la e-santé.

Dans le cadre général des missions des Instituts thématiques multi-organismes, les missions spécifiques d'ITS sont :

- ✓ l'animation scientifique des domaines thématiques qui lui sont rattachés ;
- ✓ la réalisation et la mise à jour régulière d'un état des lieux national des forces en présence et des moyens du domaine ;
- ✓ la mise en place et l'animation de la coordination des opérateurs nationaux concernés par les technologies pour la santé pour faire émerger des projets innovants et ambitieux, répondant à un vrai besoin scientifique ou médical. La valorisation industrielle de ces projets contribuera au progrès médical et au développement des industries de santé.

La 6<sup>ème</sup> réunion annuelle aura lieu les 1<sup>er</sup> et 2 octobre prochain à Toulouse avec des sessions pour le développement du médicament, imagerie, e-Santé, bio-technologies et bio-ingénierie.

Source : <https://its.aviesan.fr>

## INNOVATIONS SCIENTIFIQUES & THERAPEUTIQUES

### 1. Thérapie de l'apnée du sommeil par stimulation des voies aériennes supérieures

Beaucoup de personnes souffrant d'apnée obstructive du sommeil (AOS) ne peuvent ou ne souhaitent pas recourir à la thérapie par ventilation en pression positive continue. Pour ces patients ne tolérant pas la thérapie par ventilation en pression positive continue, Inspire a développé la thérapie par stimulation des voies aériennes supérieures. La thérapie Inspire est conçue pour fournir une légère stimulation du nerf grand hypoglosse en s'adaptant au rythme physiologique, à chaque cycle respiratoire, afin d'éviter l'obstruction des voies aériennes lors du sommeil. Des expériences cliniques précoces suggèrent qu'une réduction significative de l'indice d'apnée-hypopnée (IAH) peut être obtenue avec des patients correctement sélectionnés.

Contrairement à d'autres techniques chirurgicales pour soigner l'apnée du sommeil, la thérapie Inspire ne nécessite pas d'ablation ou de modification de l'anatomie faciale ou des voies respiratoires du patient.

Une légère stimulation du nerf grand hypoglosse est fournie à chaque cycle respiratoire pour éviter l'obstruction des voies aériennes. La stimulation est suffisante pour provoquer une réponse du nerf mais également suffisamment douce pour ne pas perturber le sommeil. Les patients contrôlent les heures de démarrage et d'arrêt de la thérapie grâce à un programmeur manuel. Le générateur d'impulsion traite l'information provenant du capteur et détermine le meilleur moment du cycle respiratoire pour fournir la stimulation. Le capteur de pression à électrode unique fournit les données du cycle respiratoire en temps réel tout au long de la nuit

C'est l'équipe du Pr CHABOLLE, chef du service ORL de l'hôpital Foch de Suresnes qui a testé pour la 1<sup>ère</sup> fois en France, ce nouveau dispositif.

Source : Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea  
Strollo P.-J. *et al.*; *N Engl J Med.* 2014; 370:139-49 [doi: 10.1056/NEJMoa1308659]

## 2. Ataluren et myopathie de Duchenne

L'Agence européenne du médicament (EMA) a donné un feu vert sous condition à la commercialisation du Translarna, le nom commercial de l'ataluren, premier médicament destiné à traiter une partie des malades atteints de la myopathie de Duchenne.

Cette maladie génétique qui cause un affaiblissement progressif des muscles affecte environ 18 600 personnes en Europe, dont environ 2 500 en France. Il s'agit dans presque tous les cas de garçons dont l'espérance de vie ne dépasse pas en moyenne les 30 ans. Le médicament ne s'adressera qu'à 13 % des patients atteints de la myopathie de Duchenne, mais représente malgré tout un espoir car c'est le premier à visée thérapeutique, souligne l'AFM-Téléthon. La prise en charge actuelle se borne à gérer les complications.

L'ataluren (PTC124), développé par le laboratoire PTC Therapeutics Limited, est une molécule qui permet aux mécanismes de fabrication des protéines de passer outre les codons stop prématurés et d'aboutir à la production d'une protéine fonctionnelle, la dystrophine.

Un essai de phase IIa de l'ataluren a été mené<sup>1,2</sup> de décembre 2005 à mai 2007 chez 38 personnes atteintes de DMD ayant une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine. Il avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de 3 doses d'ataluren prises en 3 fois chaque jour (4, 4, 8 mg/kg ; 10, 10, 20 mg/kg ; 20, 20, 40 mg/kg) pendant 28 jours.

Les principaux objectifs de l'étude de phase III ont été la confirmation de l'innocuité et l'efficacité de l'ataluren dans une mutation non-sens DMD (nmDMD). L'efficacité a été principalement déterminée par la mesure des changements au cours d'une marche de six minutes lors d'un test. Des mesures supplémentaires de la fonction physique et la qualité de vie ont été évaluées tout autant.

Selon AFM-Téléthon<sup>3</sup>, les données cliniques du laboratoire montrent "un ralentissement de l'évolution de la maladie ainsi que l'amélioration de la marche pour certains malades".

Sources :

1. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy; Finkel R.-S. *et al.*; *PLoS one* 2013; 8 (12): e81302 [doi: 10.1371/journal.pone.0081302]
2. Orphan drug development in muscular dystrophy: update on two large clinical trials of dystrophin rescue therapies; Hoffmann E.-P., Connor E.-M.; *Discov Med.* 2013 ; 16 (89): 233-9
3. [www.afm-telathon.fr/sites/default/files/cp\\_ema\\_ataluren\\_afm.pdf](http://www.afm-telathon.fr/sites/default/files/cp_ema_ataluren_afm.pdf)

## 3. Ataluren et mucoviscidose

Le PTC-124 ou ATALUREN est une petite molécule chimique administrable par voie orale et qui cible les patients ayant une mutation de classe 1, c'est-à-dire une mutation du gène CFTR qui bloque la fabrication de la protéine. En introduisant un codon stop précoce cette mutation arrête la synthèse protéique trop tôt pour obtenir une protéine CFTR complète. Les protéines ainsi fabriquées dans les cellules ne sont pas fonctionnelles. Cette classe 1 de mutation concerne moins de 10 % de la population malade mondiale mais dans certains pays comme Israël, ce pourcentage est considérablement augmenté pour atteindre environ 60 % de la population mucoviscidose

Un essai randomisé, double aveugle contre placebo a été mené sur 36 sites et dans 11 pays d'Amérique du Nord et d'Europe chez des patients atteints de mucoviscidose liée à des mutations non-sens (cf. remplacement d'une cytosine par une thymine (10 %).

Selon la conclusion de cette étude, bien que l'ataluren n'améliore pas la fonction pulmonaire dans l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose liée à une mutation non-sens, ce traitement peut être considéré comme bénéfique pour les patients non soumis à l'inhalation chronique de tobramycine.

Source : Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial;

#### 4. Trebananib pour le cancer ovarien récidivant (TRINOVA-1)

L'angiogenèse est une cible valide dans le traitement du cancer épithélial ovarien. Le trebananib est un peptide anticorps (peptibody) qui inhibe la liaison des angiopoïétines 1 et 2 du récepteur Tie2, et inhibe ainsi l'angiogenèse. Le but de cette étude était d'étudier si l'adjonction de trebananib à la chimiothérapie par le seul paclitaxel, améliorerait la survie sans progression de la maladie chez des patientes atteintes de cancer épithélial ovarien.

Cette étude randomisée, en double aveugle, de phase III a été effectuée entre le 10 novembre 2010 et le 19 novembre 2012, sur des femmes atteintes de cancer épithélial ovarien basées dans 32 pays. Les critères d'éligibilité comprenaient notamment le fait d'avoir subi trois traitements ou moins, ainsi qu'une période de temps sans traitement au platine pendant moins de 12 mois. Le critère principal d'efficacité était la survie sans progression de la maladie évaluée sur la population en intention de traiter. (...)

919 patientes ont été recrutées, 461 ont été incluses dans le groupe trebananib et 458 dans le groupe placebo. La survie sans progression de la maladie était significativement plus importante dans le groupe trebananib que dans le groupe placebo (7,2 mois [5,8-7,4] *versus* 5,4 mois [Intervalle de Confiance -IC- 95 % 4,3-5,5], respectivement, hazard ratio 0,66 [IC 95% 0,57-0,77]  $p < 0,0001$ ). L'incidence des événements indésirables de grade 3 ou plus était similaire entre les groupes de traitement (244 patients [54 %] sur 452 du groupe placebo *versus* 258 patients [56 %] sur 461 du groupe trebananib). Le trebananib était associé à un nombre plus élevé d'événements indésirables liés à une interruption de traitement que le placebo (77 [17 %] patients *versus* 27 [6 %] respectivement) de même qu'une incidence plus élevée d'œdèmes (294 [64 %] patients montraient des œdèmes de tout grade dans le groupe trebananib *versus* 127 [28 %] patients dans le groupe placebo). Les événements indésirables de grade 3 ou plus comprenaient ascites (34 [8 %] dans le groupe placebo *versus* 52 [11 %] dans le groupe trebananib), neutropénies (40 [9 %] *versus* 26 [6 %]), et douleurs abdominales (21 [5 %] *versus* 22 [5 %]). Des événements indésirables graves ont été notés chez 125 (28 %) patients dans le groupe placebo et 159 (34 %) patientes dans le groupe trebananib.

L'inhibition des angiopoïétines 1 et 2 avec trebananib a fourni une prolongation de survie sans progression de la maladie, significative sur le plan clinique. Cette option anti-angiogénique non-VEGF, appliquée chez des femmes atteintes de cancer épithélial ovarien récurrent devrait être objet d'études dans d'autres contextes, et en combinaison avec d'autres médicaments. Bien que les cas d'œdèmes fussent augmentés, les événements indésirables anti-VEGF associés n'ont pas eu un rôle majeur

*Source* : Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial;  
Monk B.-J. *et al.*; *Lancet Oncology* 2014 June 14; pii: S1470-2045(14)70244-X  
[doi: 10.1016/S1470-2045(14)70244-X]

#### 5. Insuline Biochaperone Lispro

Sur la base des excellents résultats de la première étude clinique de Phase IIa comparant BioChaperone Lispro et Humalog (l'insuline lispro d'Elis Lilly) chez des diabétiques de type 1 annoncés en avril dernier, Adocia prépare le terrain des futures études pivot de Phase III. Cette seconde étude clinique de Phase IIa a pour objectif de mesurer la relation effet-dose de BioChaperone Lispro et de confirmer plus avant la performance supérieure de BioChaperone Lispro par rapport à Humalog.

Dans cette étude croisée en quatre phases, randomisée et menée en double insu, 36 patients diabétiques de type 1 sous clamp euglycémique recevront trois doses croissantes de BioChaperone Lispro et une dose d'Humalog. Le principal objectif de cette étude est d'évaluer les relations effet-dose et exposition-dose de BioChaperone Lispro. L'objectif secondaire est de confirmer les résultats antérieurs en comparant le profil pharmacocinétique et l'action glucodynamique de BioChaperone Lispro et Humalog à la même dose. Adocia a récemment annoncé des résultats positifs pour sa première étude clinique de Phase IIa sur BioChaperone Lispro. Dans cette étude, BioChaperone Lispro avait montré un profil "ultra-fast-in" (apparition plus rapide dans le sang) et "ultra-fast-out" (clairance sanguine plus rapide) par rapport à Humalog. Ce profil était reflété par un raccourcissement de 30 % du délai d'action et une augmentation de 69 % de l'effet métabolique précoce de BioChaperone Lispro par

rapport à Humalog. En imitant plus fidèlement la sécrétion endogène d'insuline observée chez le sujet sain après la prise d'un repas, cette performance devrait permettre un meilleur contrôle post-prandial de la glycémie chez les patients, ainsi qu'un dosage plus opportun de l'insuline pendant ou après un repas.

### Classification des différents types d'insuline<sup>2,7</sup>

<b>Insuline prandiale (bolus)</b>	Action rapide*	Insuline aspart (NovoRapid) Insuline lispro (Humalog) Insuline glulisine (Apidra)
	Courte durée d'action†	Humulin R Novolin ge Toronto
<b>Insuline basale</b>	Action prolongée*	Insuline détémir (Levemir) Insuline glargine (Lantus)
	Action intermédiaire†	Humulin N Novolin ge NPH

\* Analogue de l'insuline ; † Insuline humaine

Extrait de <http://lemedecinquebec.org/Media/120231/081-084info-comprimee0513.pdf>

Avec cette nouvelle étude d'escalade de dose, Adocia entend consolider sa preuve de concept clinique avant d'initier des études de Phase III, selon un plan de développement similaire à celui suivi par Novo Nordisk pour sa formulation ultra-rapide d'insuline aspart (FiAsp).

*Note du rédacteur* : les analogues de l'insuline (lispro, aspart, glulisine) font l'objet de débat<sup>2,3</sup> bénéfique, coûts...

Sources :

1. <http://www.boursier.com/actions/actualites/news/adocia-etude-clinique-de-phase-ii-a-sur-sa-formulation-ultra-rapide-d-insuline-lispro-579915.html>
2. Insulin analogs-are they worth it? Yes!  
Grunberger G.; *Diabetes Care* 2014; 37 (6): 1767-70 [doi: 10.2337/dc14-0031]
3.   Insulin analogs-is there a compelling case to use them? No!  
Davidson M.-B.; *Diabetes Care* 2014; 37 (6): 1771-4 [doi: 10.2337/dc13-2915]

## 6. *Neisseria meningitidis* et CD147

Les multi-résistances aux antibiotiques représentent un problème majeur de santé publique. Dans les hôpitaux, elles sont la principale entrave au contrôle des maladies nosocomiales. Une des voies majeures de dissémination de ces résistances est le transfert entre bactéries d'une classe d'éléments mobiles particuliers, appelés intégrons, porteurs de ces facteurs de résistance. Les équipes du Dr Sandrine BOURDOULOUS, directrice de recherche CNRS à l'Institut Cochin (CNRS/Inserm/Université Paris Descartes), et du Pr Xavier NASSIF de l'Institut Necker Enfants Malades (CNRS/Inserm/Université Paris Descartes/AP-HP) ont décrypté les événements moléculaires par lesquels les méningocoques ciblent les vaisseaux sanguins et les colonisent. Ces travaux ouvrent la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement des troubles vasculaires provoqués par ce type d'infection invasive.

Lorsque *Neisseria meningitidis* se multiplie dans le sang, cette bactérie interagit avec les cellules endothéliales qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins et adhère aux parois de ces derniers. Au niveau de la peau et des muqueuses, l'infection des vaisseaux par le méningocoque crée des lésions hémorragiques (dites purpuriques), dues à des saignements dans les tissus, qui peuvent rapidement évoluer vers une forme grave et souvent mortelle de la maladie (le *purpura fulminans*) Au niveau du cerveau, l'adhérence des méningocoques aux vaisseaux leur permet de franchir la barrière hémato-encéphalique et d'entraîner une méningite lorsqu'ils envahissent les méninges.

Les équipes de chercheurs ont donc, comme dit précédemment, décrypté le mécanisme d'adhérence de *Neisseria meningitidis* aux vaisseaux sanguins, étape au cœur de la pathogénicité de la bactérie. Du côté des vaisseaux sanguins, ils ont identifié le récepteur CD147, dont l'expression est essentielle à l'adhérence initiale du

méningocoque aux cellules endothéliales. Si ce récepteur est absent, *N. meningitidis* ne peut pas s'implanter et coloniser les vaisseaux sanguins.

Du côté bactérien, il est connu que les processus d'adhérence du méningocoque aux cellules humaines reposent sur les *pili* de longs appendices filamenteux exprimés par la bactérie, composés de différentes sous-unités (les pilines). Cependant, les pilines spécifiquement impliquées dans l'adhérence de *N. meningitidis* aux vaisseaux sanguins n'avaient jamais été identifiées. Les chercheurs ont ainsi déterminé que deux pilines, PilE et PilV, interagissent directement avec le récepteur CD147. Sans elles, les méningocoques ne peuvent pas adhérer aux cellules endothéliales.

Sources : Pathogenic *Neisseria meningitidis* utilizes CD147 for vascular colonisation; Bernard S.-C. *et al.*; *Nature Medicine* 1<sup>er</sup> juin 2014 [doi: 10.1038/nm.3563] <http://www2.cnrs.fr/presse/communique/3577.htm>

## 7. La gabapentine dans le sevrage alcoolique

Un essai clinique de 12 semaines, en double aveugle, randomisé et contre placebo vient de faire l'objet d'une publication dans *JAMA int. Med.*

La gabapentine, commercialisée sous le nom de Neurontin est un dérivé de l'acide gamma-amino-butyrique ou GABA utilisée comme antiépileptique et contre les douleurs neurologiques.

L'essai clinique dont il est question ici, a inclus 150 hommes et femmes, âgés d'au moins 18 ans et sous la dépendance de l'alcool. L'essai s'est déroulé de 2004 à 2010 sur un seul site. La gabapentine a été administrée aux doses élevées de 800 à 1 800 mg/jour.

Selon les auteurs de cette étude, la gabapentine a amélioré de façon significative (surtout à 1 800 mg/jour) le taux d'abstinence des patients et leur envie de boire. Il n'y aurait pas eu d'effets secondaires graves. Seuls, 9 patients sur un total de 150 ont dû arrêter le traitement avant la fin.

Source : Gabapentin treatment for alcohol dependence : a randomized clinical trial; Mason B.-J. *et al.*; *JAMA Intern Med* 2014; 174 (1): 70-77 [doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11950]

## 8. Leucémie lymphoïde chronique & ibrutinib ou ofatumumab

Dans un essai clinique multicentrique ouvert de phase III, les auteurs ont répartis de façon aléatoire 391 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de lymphome lymphocytaire dans des groupes de traitement par ibrutinib (administré quotidiennement) ou par ofatumumab, un anticorps anti-CD20. Le critère d'évaluation principal était la durée de la période de survie sans progression, secondé par les mesures de la survie globale et du taux de réponse complète. L'ibrutinib, par rapport à l'ofatumumab, a considérablement amélioré la survie sans progression, la survie globale et le taux de réponse complète chez les patients atteints de LLC ou de lymphome lymphocytaire précédemment traités

Source : Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia; Byrd J.-C. *et al.*; *New England J Med.* 2014 May 31 [10.1056/NEJMoa1400376]

## 9. Immunothérapie et mélanomes

En 2011, l'ipilimumab (Yervoy™) est devenu le premier traitement par immunothérapie, du mélanome métastatique, approuvé par les autorités de santé. Au cours d'un essai de phase III, l'ipilimumab a démontré qu'il réduisait le risque de mortalité d'environ 32 % et doublait pratiquement le temps de survie de 1 à 2 ans, avec voire même quelques exemples de régression complète et durable chez certains patients.

À ce jour, plus de trois cent essais cliniques<sup>1,2</sup> basés sur l'immunothérapie ont été développés de par le monde, pour traiter le mélanome et plus de cent d'entre eux font toujours l'objet d'essais, pour certains en phase III.

Ainsi le T-vec (ou Talimogene laherparepvec) connu sous le nom d'IncoVex, est un virus oncolytique préparé à partir du virus de l'herpès. Développé par Amgen, il est actuellement testé dans un essai randomisé chez des porteurs de mélanome inopérable. Cet essai devrait s'achever en septembre 2014. (NCT00769704). T-Vec fait également l'objet d'un essai de phase I/II trial en association avec l'ipilimumab chez des patients dont le mélanome de grade IIIB-IV n'est pas opérable par chirurgie. (NCT01740297).

POL-103A est un vaccin<sup>3</sup> en phase III, développé par Polynoma LLC. Pour les essais cliniques, 1 059 patients ont été enrôlés, porteurs de mélanomes de grade IIB, IIC, ou III et à haut risque de rechute (NCT01546571).

GlaxoSmithKline teste actuellement<sup>4</sup> un anticorps spécifique de MAGE-A (ASCI) (GSK2132231A) IL s'agit d'un essai de phase III trial incluant 1 349 patients atteints de mélanome de grade IIIB or IIIC. Cet essai devrait s'achever en octobre 2016 (NCT00796445). Parallèlement, un essai mené avec ce composé pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules a été arrêté début avril 2014.

Nivolumab (BMS-936558) est un anticorps<sup>5</sup> ciblant PD-1 checkpoint molecule. Après des résultats prometteurs obtenus lors d'une phase I qui a pris fin en 2012, Bristol-Myers Squibb a initié plusieurs essais de phase III dont deux incluant le mélanome. L'un de ces essais a enrôlé des patients atteints d'un mélanome non unresectable ou d'un melanoma métastatique ayant progressé malgré un traitement anti-CTLA-4 (NCT01721746), l'autre des patients avec des mélanomes unresectable ou métastatiques (NCT01721772). Nivolumab fait également l'objet de deux tests en combinaison avec l'ipilimumab chez des patients souffrante grade III ou IV (NCT01024231 et (NCT01783938).

Sources :

1. Immunotherapy in Melanoma: Recent Advances and Promising New Therapies; Saraceni M.-M. *et al.*; *J Pharm Pract.* 2014 Mar 27
2. Oncolytic Virotherapy as Emerging Immunotherapeutic Modality: Potential of Parvovirus H-1; Moehler M. *et al.*; *Front Oncol.* 2014; 4: 92 [doi: 10.3389/fonc.2014.00092]
3. [http://www.melanomacenter.com/whatis/melanoma\\_clinical\\_trials.html](http://www.melanomacenter.com/whatis/melanoma_clinical_trials.html)
4. <http://www.gsk.com/media/press-releases/2014/update-on-phase-III-clinical-trial-of-investigational-MAGE-A3-antigen-specific-cancer-immunotherapeutic-in-non-small-cell-lung-cancer.html>
5. <http://www.cancerresearch.org/cancer-immunotherapy/impacting-all-cancers/melanoma#sthash.ouBQE1rv.dpuf>

## 10. Histone désacétylase 3 et microbiote

Les histones jouent un rôle clef dans la régulation transcriptionnelle, la progression du cycle cellulaire et la régulation épigénétique. Des chercheurs de l'université de Pennsylvanie ont examiné le rôle que jouerait l'histone désacétylase 3 en maintenant une relation symbiotique de qualité entre le tractus intestinal et le microbiote.

À cet égard, les chercheurs ont généré une lignée de souris présentant une forte dérégulation de l'expression de leurs gènes, en particulier une diminution de l'expression basale de ces gènes, associée à une moindre résistance antimicrobienne. Lorsque ces souris sont confinées dans des conditions normale de laboratoire, on observe une perte des cellules de Paneth, ces cellules caliciformes, les entérocytes et les cellules entéroendocrines, qui représentent les principaux types de cellules de l'épithélium de l'intestin grêle. Ces cellules secrètent des composés antibactériens dans le lumen de la glande intestinale contribuant ainsi à la maintenance de la barrière gastro-intestinale. De plus ces souris sont beaucoup plus sensibles aux dommages intestinaux et à l'inflammation.

Un comportement intestinal normal est seulement observé lorsque ces souris sont confinées dans un environnement sans germes.

Il y a donc un changement fondamental dans l'équilibre entre les bactéries commensales et leurs mammifères hôtes si l'on supprime HDAC3 dans l'intestin.

Selon les auteurs, HDAC3 est un facteur critique pour que s'établissent des relations normales entre les bactéries commensales et leur hôte et pour maintenir l'homéostasie intestinale.

Source : Histone deacetylase 3 coordinates commensal-bacteria-dependent intestinal homeostasis; Alenghat T. *et al.*; *Nature* 2013; 504 (7478): 153-7 [doi: 10.1038/nature12687]

## SANTE - ENVIRONNEMENT

### 11. L'Anses a publié ses recommandations en vue de réduire l'exposition à cinq substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes

Les trois substances reprotoxiques de catégorie 2 concernées sont le n-hexane, le toluène et le cis-CTAC (produits répulsifs), et les deux substances identifiées comme potentiellement perturbatrices endocriniennes par la Commission européenne sont l'o-phénylphénol et le méthyl tert-butyl éther (MTBE), utilisé comme additif dans l'essence.

Au vu des risques potentiels pour la santé liés à l'exposition à ces cinq substances, l'Anses recommande, en particulier pour les femmes enceintes :

- ✓ d'éviter l'utilisation de produits de bricolage, d'entretien et de répulsifs, identifiés dans les travaux d'évaluation des risques menés par l'Agence et contenant du toluène, du n-hexane et du *cis*-CTAC ;
- ✓ sur les risques potentiels pour le fœtus liés à l'utilisation des produits contenant ces substances ;
- ✓ informer la population générale sur les mesures d'hygiène et les bonnes pratiques qui permettent de limiter les expositions des femmes enceintes ;
- ✓ rechercher des marqueurs biologiques d'exposition interne ou d'effets.

Pour lecture du rapport complet : <http://www.anses.fr/fr/content/lanses-publie-ses-recommandations-en-vue-de-r%C3%A9duire-l'exposition-%C3%A0-cinq-substances>

## 12. Effet synergique de l'alcool et du tabac sur le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage

Il existe un effet synergique avéré de la consommation d'alcool et de tabac sur le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO). L'effet combiné observé de ces deux facteurs est presque doublé par rapport à ce qu'il serait en l'absence de synergie. Les efforts mis en œuvre pour prévenir ce risque que représentent les CEO devraient donc se concentrer sur les personnes qui consomment à la fois de l'alcool et du tabac.

*Méthodes :*

- Les auteurs ont effectué une recherche systématique dans la littérature au travers de nombreuses bases de données électroniques, quelle que soit la langue ;
- Les études menées sur le CEO basées sur la population, contrôlées ou de cohorte, évaluant les effets du tabac et/ou de l'alcool étaient admissibles ;
- Les écarts par rapport aux effets multiplicateurs ont été quantifiés par le facteur de synergie (FS) ; un FS > 1 indiquant une synergie positive ;
- Les méta-analyses ont été réalisées pour estimer les rapports de cotes corrigés (RCC) et le facteur de synergie brut en utilisant des modèles à effets aléatoires ;
- L'hétérogénéité a été définie par la formule  $Q P < 0,10$  de Cochrane et l'indice d'incohérence.

*Résultats*

- L'examen systématique a identifié 7 629 citations uniques, dont 5 étaient éligibles ;
- La consommation de tabac ou d'alcool était associée à une augmentation de 20 à 30 % des risques de CEO comparé à la non consommation, mais la consommation des deux ensembles était associée à un risque de CEO environ trois fois plus élevé ; le rapport des cotes (RC) corrigé concernant la consommation d'alcool et de tabac était de 3,28 (intervalle de confiance à 95 % (IC) = 2,11, 508 ; valeur Q P de Cochrane = 0,05 ; I<sup>2</sup> = 55,3 %) ;
- Le facteur de synergie résumé de non-consommation de tabac et d'alcool était de 1,85 (IC à 95 % = 1,45, 2,38 ; valeur Q P de Cochrane = 0,49 ; I<sup>2</sup> = 0,0 %).

*Source :* The Synergistic Effects of Alcohol and Tobacco Consumption on the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis; Anoop Prabhu *et al.*; *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 822-827 [doi:10.1038/ajg.2014.71]

## BIOTECH DANS LE DOMAINE DE LA SANTE

Focus sur Clermont-Ferrand Auvergne

- **GREENTECH**

Créé en 1992, GREENTECH s'impose aujourd'hui comme le spécialiste de l'extraction végétale, de la recherche et du développement d'actifs novateurs et performants pour l'industrie cosmétique, nutraceutique et pharmaceutique.



Les capacités importantes de production ont permis à GREENTECH de devenir l'un des fournisseurs des plus grandes marques mondiales. Au sein de l'équipe GREENTECH, des docteurs en biologie et chimie veillent à la rigueur scientifique des études. Celles-ci aboutissent régulièrement à des dépôts de brevets. Mais, GREENTECH établit également des partenariats de développement avec les industriels, en toute confidentialité.

De plus, depuis sa création, GREENTECH a mis en place des collaborations avec des producteurs de plus de 20 pays, de l'équateur aux pôles, établissant ainsi une politique de commerce équitable entrant dans l'optique du développement durable. La gamme d'actifs et d'extraits végétaux ainsi que celle certifiée biologique par Ecocert sont représentées dans plus de 30 pays grâce à un réseau important de distributeurs et à deux filiales : une aux États-Unis (GREENTECH USA créée en 2005) et une en Allemagne (GREENTECH GmbH créée en 2010).

Depuis 2005, GREENTECH distribue sur le marché cosmétique les extraits marins produits par sa filiale GREENSEA basée sur le bassin méditerranéen.

Responsable : Jean-Yves BERTHON

Source : [www.biopole-clermont.com/index.php?page=entreprise&id=18](http://www.biopole-clermont.com/index.php?page=entreprise&id=18)

- *ANALGESIA PARTNERSHIP*

Afin de renforcer les liens opérationnels entre recherche fondamentale, expérimentation préclinique et premiers essais chez l'homme, dans le domaine de la douleur, la région Auvergne a mis en place le cluster Analgesia Partnership.

La structure associative créée fin 2009 rapproche en région 11 partenaires, laboratoires de recherche, entreprises privées et équipes hospitalières, pour proposer une chaîne complète sur toutes les étapes de R&D dans le domaine de la douleur.

Depuis la mise au point de nouvelles molécules antalgiques jusqu'aux mises en forme galéniques, en passant surtout par la batterie requise d'expérimentations sur les patients, Analgesia Partnership se positionne ainsi comme un interlocuteur unique pour les majors mondiales de l'industrie pharmaceutique. « *À titre d'exemple, souligne Alice CORTEVAL, docteur en pharmacie et responsable de la coordination du cluster, le Centre d'Investigation Clinique (CIC) parmi les onze membres de notre cluster, reste la seule structure française d'expérimentations cliniques spécialisée dans la douleur.* »

Parmi les effets bénéfiques du remède auvergnat, une nouvelle offre vient ainsi répondre aux demandes de l'industrie, en proposant une plateforme complète de services assortie d'une expertise reconnue dans le domaine de l'antalgie.

Source : <http://www.biopole-clermont.com/index.php?page=entreprise&id=18>

- *NEURONAX*

NEURONAX est une société de biotechnologie focalisée sur le développement de candidats-médicaments pour le traitement d'affections neurologiques sévères d'origine traumatique ou dégénérative, et pour lesquelles aucune solution thérapeutique n'est disponible actuellement. Créée en 2003, le projet est issu de travaux initiés dans un laboratoire de l'Université d'Auvergne et qui ont abouti à la caractérisation d'une nouvelle classe de molécules, dont NX210, qui favorise la survie et la plasticité des cellules nerveuses. Orientées prioritairement sur les traumatismes de la moelle épinière, les propriétés neurorégénératrices de ces molécules peuvent également répondre à d'autres besoins cliniques non satisfaits.

Implanté au Biopôle Clermont-Limagne et à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, NEURONAX collabore étroitement avec différentes équipes académiques, dont le Dr Laurent SAKKA (IGCNC/EA4272-Laboratoire d'Anatomie-Université d'Auvergne) avec un projet portant sur la réparation des lésions de la substance blanche au niveau cérébral et spinal. NEURONAX a été plusieurs fois distinguée notamment par le Ministère de la Recherche ou lors de « Tremplin Entreprises » organisé par le Sénat et l'ESSEC.

Source : <http://www.biopole-clermont.com/index.php?page=entreprise&id=18>

- *SETUBIO*

Créée en 2006 à Clermont-Ferrand et installée au Bioparc depuis 2008, SETUBIO se focalise sur la recherche antimicrobienne et antiparasitaire. A sa tête, Jean-Christophe SERGERE, un microbiologiste et docteur chercheur

qui connaît les algues et les microalgues mieux que quiconque. Santé humaine et animale, agroalimentaire, industrie de l'eau, agriculture et dermo-cosmétique sont les principaux champs d'activité de l'entreprise. Celle-ci vient de mettre sur le marché les premiers soins dermo-cosmétiques ciblant les effets secondaires des traitements anticancéreux chez certains malades. Nolea-Joy est une gamme de cinq soins dermo-cosmétiques formulés à partir d'extraits végétaux et d'huiles végétales naturelles et répondant à la nouvelle réglementation européenne, pour le confort et le bien-être des peaux abîmées et fragilisées par la chimiothérapie et la radiothérapie.

La gamme Nolea-Joy, qui comprend pour l'heure cinq produits (crèmes, mousses capillaires...), a été initiée en 2012 au sein de l'incubateur d'entreprises BUSI (Biopôle Clermont-Limagne) par Joy ROSSIGNOL, une jeune chercheuse clermontoise, avant que cette dernière n'intègre les effectifs de SETUBIO.

Sources : 1. <http://www.newsauvergne.com/des-soins-cosmetiques-pour-les-patients-cancereux-a6472.html>

2. Soins cosmétiques pour cancéreux. *L'Usine nouvelle* n° 3375 page 17

\* \*

\*