



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° 34

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

Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation

1. **Adjuvants des vaccins : en route vers la modernité. (P)**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Surveillance non invasive de l'infection et du rejet après transplantation pulmonaire. (C)**
3. **L'empagliflozine réduit la morbidité et les accidents cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2. (C)**
4. **Antidépresseurs, sérotonine et neurogenèse hippocampique. (F)**
5. **Une analyse des médicaments des maladies neurologiques approuvées par la FDA. (C)**
6. **Production intracérébrale d'œstradiol à partir d'une prodrogue. (P)**
7. **La FDA autorise la mise sur le marché d'un nouveau médicament pour le traitement du mélanome avancé. (C)**
8. **CRISPR/Cas9 au secours de la myopathie de Duchenne. (F)**
9. **Microbiote et toxicité hépatique de l'alcool. (F)**

Santé & Environnement

10. **Obésité : le poids du père influence celui des enfants à naître. (C)**

« Biotechs » dans le domaine de la santé

CellProthera

Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation

1. **Adjuvants des vaccins : en route vers la modernité**

Jusqu'à la fin du 20^e siècle, les adjuvants des vaccins, molécules qui augmentent les réponses aux antigènes vaccinaux, étaient limités aux sels minéraux. Depuis ont été identifiés des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR, de l'anglais *Pattern Recognition Receptors*) exprimés par les cellules de l'immunité innée,

capables de reconnaître les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP, de l'anglais *Pathogen-Associated Molecular Patterns*). La reconnaissance d'un PAMP, par un PRR, active la cellule et, donc, les réponses immunitaires. Sur cette base ont été élaborés de nouveaux adjuvants. En parallèle, les vaccins utilisant des organismes vivants atténués ont été remplacés par des vaccins composés de sous-unités antigéniques définies, inactivées, et de protéines recombinantes purifiées. Les adjuvants ont une action sur les cellules présentatrices des antigènes (CPA). Dans ce cadre, les cellules dendritiques (CD) peuvent intégrer l'information des stimuli étrangers, comme les composants des organismes pathogènes, ou les vaccins, et orchestrer les signaux pour une réponse adaptative immune régulée de façon appropriée.

Des sels d'aluminium

Les adjuvants utilisés de façon courante dans les vaccins actuels appartiennent à plusieurs classes. Les sels d'aluminium augmentent la stabilité des antigènes vaccinaux. Leur mode d'action emprunte des voies multiples. Ils augmentent la quantité d'antigènes délivrée aux CPA, comme les vaccins particulaires, qui interagissent plus rapidement avec les CD et les macrophages que les antigènes solubles seuls. Les sels d'aluminium sous forme cristalline se lient à la surface des CD et déclenchent une activation cellulaire en cascade. Ils peuvent, de surcroît, activer l'immunité innée. Ces sels sont présents dans les vaccins pédiatriques multiples (diphtérie – tétanos – hépatite). Les émulsions d'eau dans l'huile, composées de gouttelettes de lipides, comme le squalène, ou des surfactants non ioniques, comme le TWEEN® 80 dans une phase aqueuse continue, sont utilisées dans certains vaccins contre la grippe. Elles augmentent la réponse anticorps en induisant la production de cytokines et de protéines cellulaires de modulation immune.

Aux produits de la biotechnologie

Les agonistes du récepteur de type 4 ressemblant à Toll (récepteurs découverts chez la drosophile en 1996 – « *toll* », en allemand signifie génial, merveilleux), désigné sous l'acronyme TLR4 (de l'anglais *Toll-like receptor 4*) — récepteur membranaire des macrophages et adipocytes qui reconnaît les lipopolysaccharides (LPS) bactériens — reconnaissent plusieurs motifs moléculaires incluant les LPS de la membrane des bactéries Gram négatif. Ces agonistes joints à un sel d'aluminium sont utilisés comme adjuvant dans les vaccins antipapillomavirus et antihépatite B. Les virosomes sont des liposomes produits à partir d'enveloppes vides reconstituées de virus influenza qui encapsulent les antigènes. Ils sont utilisés dans certains vaccins antigrippe et antihépatite A. D'autres adjuvants sont en phase de développement clinique avancé : autres PRR que les agonistes TLR4, des saponines d'origine végétale formant des complexes avec le cholestérol et des nanoparticules qui sont des polymères synthétiques biodégradables avec les antigènes inclus ou adsorbés à leur surface. Enfin, le défi majeur est de découvrir des adjuvants qui permettront la mise au point de vaccins actifs pour les jeunes nourrissons. Les recherches biotechnologiques sur les adjuvants constituent une avancée formidable dans le domaine des vaccins.

Source : Dowling DJ, Levy O. Paediatric vaccine adjuvants. Components of the modern vaccinologist's toolbox. *Pediatr Infect Dis J*, 2015; 34: 1395–1398.

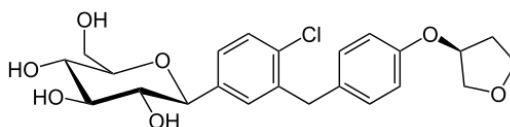
Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Surveillance non invasive de l'infection et du rejet après transplantation pulmonaire.

Environ 3500 patients par an bénéficient d'une transplantation pulmonaire aux États-Unis d'Amérique, mais le bénéfice à long terme est sévèrement diminué par le taux de rejet et d'infections. Le rejet est habituellement suivi grâce à des biopsies et les infections ne sont évaluées que pour un agent pathogène à la fois. Pour la première fois, un test non invasif fondé sur l'analyse des ADN libres circulants permet un diagnostic simultané du rejet et d'un large spectre d'agents infectieux. Le rejet est évalué par l'analyse de l'ADN du donneur de greffon circulant chez le transplanté. Les agents infectieux sont recherchés en comparant la séquence des ADN libres non cellulaires à celle des banques de données de séquençage des pathogènes viraux, bactériens ou fongiques. La présence d'ADN libre non humain circulant permet ainsi de diagnostiquer la présence de cytomégalovirus et aussi d'herpès simplex (HHV 6 et 7) et d'adénovirus moins fréquemment recherchés. Cette étude illustre le bénéfice du séquençage à large spectre par rapport aux tests spécifiques d'un agent pathogène donné. Cette approche permet aussi d'éviter des biopsies transbronchiques, délicates et peu prédictives du rejet. Elle peut aussi s'appliquer au-delà de la problématique de l'infection post-transplantation si l'on établit des valeurs seuils permettant de discriminer colonisation, infection latente et maladie patente.

3. L'empagliflozine réduit la morbidité et les accidents cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2.

Les effets d'un inhibiteur du cotransporteur rénal sodium – glucose 2 (SGLT2) sur la mortalité et la morbidité de patients atteints de diabète de type 2 ont été évalués dans le cadre d'un essai randomisé contre placebo. Au total, 7 020 patients recevant un traitement de fond préalable et présentant un risque cardiovasculaire élevé ont reçu soit le placebo (2 333 patients) soit 10 ou 25 mg d'empagliflozine, pendant une durée médiane de 3,1 ans. Le critère d'évaluation primaire était composé de la mortalité d'origine cardiovasculaire plus les infarctus non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux non fatals. Le critère d'évaluation primaire auquel ont été ajoutées les hospitalisations pour angor instable constituait le critère d'évaluation secondaire. Seuls 10,5 % des patients traités par l'empagliflozine sont décédés au cours de l'essai, contre 12,1 % des patients du groupe placebo, montrant ainsi statistiquement la supériorité de ce traitement. Il n'y a pas eu de différences dans la survenue des infarctus ou des accidents vasculaires cérébraux, alors que la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité, toutes causes confondues, étaient significativement plus faibles dans le groupe recevant l'empagliflozine. Comme il a été observé au cours d'essais antérieurs, le taux d'infections génitales est plus élevé dans le groupe « empagliflozine » que dans le groupe placebo, sans que cet effet soit expliqué. Cet essai (EMPA-REG OUTCOME) est le premier montrant la supériorité d'un traitement antidiabétique en termes de mortalité chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Reste à savoir si cet effet est lié, ou non, à cette classe thérapeutique des inhibiteurs de SGLT2.



Source: Zinman B., *et al.*, Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015; 373: 22

4. Antidépresseurs, sérotonine et neurogenèse hippocampique.

Une relation entre l'action des antidépresseurs, tricycliques ou non, et une neurogenèse hippocampique a été avancée depuis quelques années, entre autres par les équipes de R. Hen et A. Gardier. Cette hypothèse a l'avantage d'expliquer le délai qui sépare l'action immédiate sur la recapture de monoamines, en particulier de sérotonine, et l'effet clinique, différé de 3 à 4 semaines. Deux articles récents apportent de nouvelles données sur ce sujet. D'une part, la présence de récepteurs 5-HT_{1A} sur les cellules granulaires matures du gyrus denté ventral de l'hippocampe, qui est nécessaire pour obtenir un effet antidépresseur avec un traitement chronique par la fluoxétine (Samuels *et al.* 2015). D'autre part, une action antidépressive et anxiolytique est observée dans un modèle de stress reposant sur l'administration chronique de corticostérone, en utilisant la possibilité d'induire un accroissement de neurogenèse chez la souris adulte (Hill *et al.* 2015). Celle-ci est obtenue en suivant une stratégie génétique de gain de fonction par « knock-out » conditionnel du gène proapoptotique Bax. Ces données lèvent le doute subsistant sur la dépendance complète entre neurogenèse et effet antidépresseur. Ainsi, agir sur la neurogenèse de cette population de cellules hippocampiques pourrait représenter une nouvelle voie de recherche pour le traitement de la dépression.

Sources : Samuels *et al.* 5HT_{1A} receptors on mature dentate gyrus granule cells are critical for the antidepressant response. *Nature Neurosci*, 2015; 18: 1606–16 – (voir aussi le commentaire p1537-38)

Hill *et al.* Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviours. *Neuropsychopharmacology*, 2015; 40: 2368–78

5. Une analyse des médicaments des maladies neurologiques approuvées par la FDA.

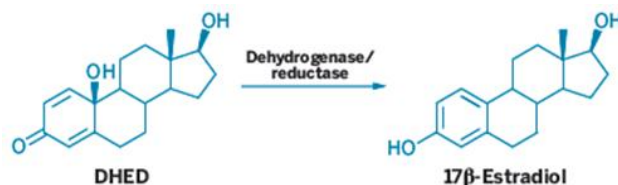
L'approbation de nouveaux médicaments dans le domaine des neurosciences reste faible malgré un important besoin médical. L'une des premières approbations (1943) a été la métamphétamine pour le traitement de la narcolepsie avant d'être utilisée comme anorexigène, puis d'être détournée de son usage médical à des fins récréatives. Depuis 1950, 79 molécules ont été approuvées aux États-Unis en neurologie. Deux pics d'approbations

ont été enregistrés : celui de 1950 correspondant à une meilleure connaissance des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) et des canaux ioniques, et celui des années 1990 au cours desquelles les voies de signalisation de ces récepteurs furent mieux caractérisées, notamment celles de la dopamine, du GABA et de l'adrénaline. Cinq indications regroupent 95 % des approbations : antiépileptiques (39 %), maladie de Parkinson (23 %), maladies neuromusculaires (20 %), maladie d'Alzheimer (7 %) et narcolepsie (6 %). Environ un tiers de ces nouveaux médicaments ciblent des GPCR, un tiers des canaux ioniques, et le dernier tiers d'autres mécanismes (un tiers de cette dernière catégorie cible des estérases, le reste étant controversé, inconnu, peu connu ou autre). La méconnaissance du mécanisme d'action de nombreux médicaments neurologiques au moment de la soumission aux Autorités est caractéristique de cette classe thérapeutique, même si la FDA favorise de plus en plus l'approbation de médicaments dont le mécanisme d'action est bien caractérisé, pour des raisons d'efficacité et de sécurité.

Source : Kinch, M.S., An analysis of FDA-approved drugs for neurological disorders. *Drug Discovery Today*, 2015, 20; 9: 1040

6. Production intracérébrale d'œstradiol à partir d'une prodrogue.

Le taux d'œstrogènes diminue singulièrement chez la femme ménopausée ou chez celles ayant subi une ovariectomie. Cette déficience hormonale provoque poussées fébriles, épisodes dépressifs, troubles du sommeil et pertes de mémoire. Une substitution hormonale est en mesure de pallier ce manque, mais la prise d'œstrogènes a ses propres effets négatifs, comme celui du risque de cancer du sein et/ou de l'utérus. Un nouveau composé pourrait être à même d'éviter ces effets secondaires en se formant uniquement dans le cerveau. Il s'agit de la 10 β ,17 β -dihydroxyestra-1,4-diène-3-one (DHED) qui est convertie au sein du cerveau en l'œstrogène humain, le 17 β -œstradiol. Les chercheurs texans à l'origine de cette découverte ont injecté la DHED chez des rongeurs femelles préalablement ovariectomisées et ont montré que le taux d'œstradiol augmentait au niveau cérébral, et nulle part ailleurs. Par une série d'autres expériences, ils ont ultérieurement souligné que les effets ainsi induits étaient purement de nature neurologique.

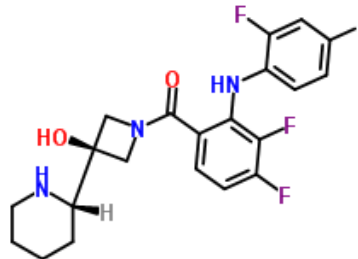
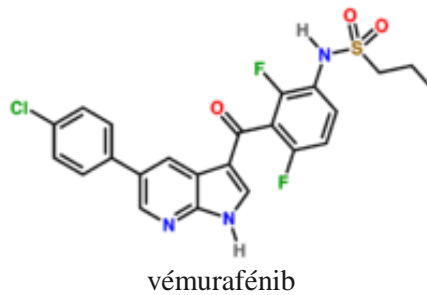


Source : Prokai L, *et al.* The prodrug DHED selectively delivers 17 β -œstradiol to the brain for treating estrogen-responsive disorders. *Sci Transl Med*, 2015; 7(297): 297ra113. doi:10.1126/scitranslmed.aab129

7. La FDA autorise la mise sur le marché d'un nouveau médicament pour le traitement du mélanome avancé.

Le cobimétinib (COTELLIC[®] aux États-Unis), inhibiteur de la protéine kinase activée par un agent mitogène (ou MEK, acronyme anglais de *mitogen-activated protein kinase kinase*, anciennement MAP2K), vient d'être autorisé pour le traitement du mélanome avancé, inopérable (stade III) ou métastatique (stade IV), avec des cellules tumorales possédant la mutation du gène BRAF V600E ou V600K, prescrit en association au vémurafénib (ZELBORAF[®]), inhibiteur de BRAF (protooncogène Braf / sérine – thréonine kinase ; raf qui est lui-même l'acronyme anglais de *rapidly accelerated fibrosarcoma*).

Cette combinaison cobimétinib – vémurafénib (anti-MEK + anti-BRAF) augmente la survie. Cette AMM a en effet été accordée sur la base d'un essai de phase III (acronyme *coBRIM*) qui a démontré une augmentation de la survie sans progression par rapport au vémurafénib seul (12 mois contre 7 mois) et un taux de réponse complète supérieur (16 % contre 11 %). Cependant, le cobimétinib n'est pas – comme les autres inhibiteurs de tyrosine kinases – dénué d'effets indésirables.



Sources :

1. Les résultats de l'étude clinique coBRIM (phase III) ont été présentés, durant le Congrès international de la *Society for Melanoma Research 2015* (SMR), qui s'est tenu à San Francisco, du 18 au 20 novembre 2015.
2. En septembre 2015, le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l'Agence européenne des produits de santé (EMA, pour *European Medicines Agency*) a également émis un avis favorable pour une AMM européenne qui a été officialisée le 10 décembre 2015.
3. En France, le cobimétinib bénéficie d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, depuis le 19 juin 2015.

8. CRISPR/Cas9 au secours de la myopathie de Duchenne

La revue *Science* a décerné son titre de « percée scientifique majeure de l'année » à la technologie d'édition des gènes nommée CRISPR/Cas9 (voir Lettre scientifique n° 26) qui vient de connaître une application capitale dans la myopathie de Duchenne (ou DMD pour *Duchenne Muscular Dystrophy*). En effet, 3 études réalisées par des équipes américaines différentes utilisant cette technique révolutionnaire de « couper-coller de l'ADN », ont été publiées simultanément dans le dernier numéro de la revue (31 décembre 2015). Elles ont toutes trois montré une avancée majeure dans l'approche par thérapie génique de cette maladie héréditaire. Introduit à l'aide d'un adénovirus (AAV9) de façon sélective dans le tissu musculaire et le cœur de souris *mdx* (un modèle OGM de DMD dans lequel la dystrophine est absente), le système CRISPR/Cas9 a permis de cibler et d'exclure avec précision la partie mutée du gène codant cette protéine (exon 23), et d'en restaurer partiellement la synthèse au point, non seulement de pouvoir visualiser pour la première fois dans les muscles et le cœur de la dystrophine ainsi « réparée », mais aussi de retrouver une partie de la force musculaire de ces souris au bout de quelques semaines. Pour aussi subtil que soit ce « bricolage » génomique, il n'a cependant permis – à ce stade – qu'une réparation partielle de la protéine en permettant de recoller les morceaux d'ADN de part et d'autre de la partie exclue du gène (celle qui correspond à la mutation et qui est exclue par l'endonucléase CAS9). Les auteurs soulignent, toutefois, que cette technologie serait à même d'améliorer l'état de santé de 80 % des personnes atteintes de la DMD en restaurant, ne serait-ce que partiellement, l'expression de la protéine dans les muscles. Bien sûr, il reste à compléter ces travaux sur des modèles animaux plus complexes de DMD, de vérifier l'innocuité des vecteurs viraux, de les rendre plus efficaces, avant de passer chez l'homme. Ces résultats constituent toutefois une avancée majeure pour le traitement de cette maladie qui demeure jusqu'à présent encore sans réel traitement à long terme.

Sources : les 3 articles ont été publiés simultanément, *online first*, le 31 décembre 2015.

Long, C *et al.* Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science*, doi:10.1126/science.aad5725

Nelson C.E. *et al.* In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*, doi:10.1126/science.aad5143

Taboosbaar M *et al.* In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science*, doi:10.1126/science.aad5177

9. Microbiote et toxicité hépatique de l'alcool.

Dans la maladie alcoolique du foie, l'atteinte tissulaire est variable, s'étendant de la simple accumulation de graisse à l'hépatite alcoolique aiguë et à la cirrhose. Néanmoins, toutes les personnes ne sont pas égales devant la toxicité hépatique de l'alcool. À consommation d'alcool équivalente en quantité et en durée, seuls certains buveurs excessifs vont développer une maladie du foie. Cette inégalité du risque signifie que d'autres facteurs influencent le déclenchement et la progression des lésions du foie. Ainsi, des scientifiques français ont constaté un déséquilibre du microbiote intestinal (dysbiose) chez les patients ayant une hépatite alcoolique aiguë, sans qu'il ne soit retrouvé chez les patients consommant de l'alcool, mais n'ayant pas de maladie grave du foie.

Afin de vérifier si cette dysbiose jouait un rôle causal dans la survenue des lésions hépatiques, ils ont humanisé des souris sans germes en leur transférant le microbiote de patients ayant une hépatite alcoolique aiguë. Un autre groupe de souris recevait le microbiote de patients alcooliques sans maladie grave du foie. Les souris ont été alcoolisées. Il a alors été observé que les souris du premier groupe développaient une inflammation du foie et du tissu adipeux, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité intestinale supérieure aux souris de l'autre groupe. De plus, certaines espèces bactériennes délétères étaient spécifiquement associées au fait d'être sensible ou non à l'alcool. En renouvelant ce type d'expérience avec des souris conventionnelles, qui ont l'avantage de se rapprocher de la pathologie humaine, ces travaux ont montré qu'il était possible de diminuer les lésions du foie des souris malades en leur transférant le microbiote de patients alcooliques n'ayant pas de lésions du foie.

Ces résultats ouvrent ainsi de nouvelles perspectives pour améliorer le traitement des lésions hépatiques induites par l'alcool en modulant la composition du microbiote intestinal par l'alimentation, par des prébiotiques, des probiotiques ou encore un transfert de microbiote fécal.

Source : Llopis, M *et al.* Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut*, doi:10.1136/gutjnl-2015-310585 (*online first* 7 décembre 2015)

Santé & Environnement

10. Obésité : le poids du père influence celui des enfants à naître.

Nous sommes ce que notre père a mangé ! Selon une étude menée par l'université de Copenhague (Danemark), le mode de vie d'un homme, notamment sa corpulence, influence le risque que sa descendance présente ou non un surpoids. Pour parvenir à ces conclusions, les auteurs d'une étude parue dans la revue *Cell Metabolism* ont analysé le sperme de 13 hommes de poids normal et de 10 hommes obèses.

Les facteurs environnementaux remodelent le génome : voilà l'hypothèse de travail de l'équipe dirigée par Romain Barrès. L'analyse du sperme l'a confirmée. Les chercheurs ont découvert une modification d'un sous-type d'ARN impliqué dans l'hérédité. Entre les hommes obèses et ceux de poids normal, plus de 9 000 gènes présentent une méthylation différente. Dans certains cas, ce phénomène est absent, dans d'autres il est excessif, et ceci peut affecter l'expression de ces gènes.

L'autre découverte de cette étude, c'est que le phénomène est réversible. Parmi les hommes obèses, ceux qui ont subi une chirurgie bariatrique connaissent une nouvelle modification dans leur méthylation de l'ADN qui devient plus proche de la normale. En moyenne, 4 000 changements structurels sont intervenus entre l'analyse préopératoire et celle survenue un an après l'opération.

Il s'agit d'une preuve préliminaire (donc à prendre avec toutes les précautions nécessaires) selon laquelle le sperme transporte des informations sur le poids d'un homme. Ces résultats impliquent que la perte de poids du père peut influencer le comportement alimentaire des enfants à venir.

Source: Donkin I, *et al.*, Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. *Cell Metab*, 2015, 6. doi:10.1016/j.cmet.2015.11.004

« Biotechs » dans le domaine de la santé

La société *CellProthera* va tester, à partir de janvier, une thérapie cellulaire de régénération cardiaque auprès de 44 patients atteints d'infarctus du myocarde sévère. La « *start-up* » alsacienne a obtenu le feu vert de la France et de la Grande-Bretagne, où auront lieu les essais cliniques de phases I – IIb. Sa technique pour régénérer le muscle cardiaque consiste à injecter au patient un greffon cellulaire autologue (Les Échos, 04/12/2015).

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 34 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Michel Guillon, Jean Féger.