



# 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° 43

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. Exosomes et thérapie cellulaire (F)

#### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Une révolution en toxicologie analytique : la détection de la consommation de cannabis dans l'air expiré (P)
3. Une nouvelle propriété pharmacologique de la spironolactone : l'inhibition de l'infection des cellules T par le VIH (F)
4. Mitochondries neuronales et récepteurs CB1 : une explication de l'effet amnésiant du cannabis (F)
5. Il y a du gène avec les statines (C)
6. Téduglutide : une avancée très significative pour le traitement des patients atteints du syndrome du grêle court (C)
7. CYP2C19 et inhibiteurs des P2Y<sub>12</sub> : de l'intérêt du dépistage génétique (C)
8. Exposition à la lumière et myopie : la lutéine plutôt que la vitamine D (C)
9. Isolement de bactéries à partir du microbiome humain (P)

#### Santé & Environnement

10. Lésions pulmonaires et exposition répétée aux nanoparticules d'oxydes métalliques (P)

#### « Biotechs » dans le domaine de la santé

BioVersys

CARTHERA®

### 1. Exosomes et thérapie cellulaire

Les exosomes sont des microvésicules de 30 à 90 nm formées par invagination des endosomes avec la membrane plasmique de n'importe quelle cellule, notamment les cellules souches, et qui sont déversées dans l'espace extracellulaire où elles jouent un rôle de messagers intercellulaires. Les exosomes contiennent des acides nucléiques (ARN messagers, micro-ARN) et des protéines issues de la cellule mère et assurent donc à distance les mêmes fonctions biologiques. C'est non seulement un moyen de communication intercellulaire fondamental, mais aussi un moyen de réguler à distance le fonctionnement et l'immunité cellulaire.

Dans un travail récent, publié dans l'*European Heart Journal*, l'équipe du Pr Marban (Mount Sinai Hospital de Los Angeles) a administré par voie intramyocardique des exosomes, isolés par ultracentrifugation, puis par précipitation de cardiosphères au sein d'un infarctus du myocarde expérimental chez le porc. Les cardiosphères étaient obtenues par mise en culture de fragments de biopsies cardiaques porcines. Les auteurs ont démontré que ces exosomes administrés par voie intramyocardique, 30 minutes après la reperfusion d'une artère coronaire occluse et pendant 90 minutes, diminuent à la fois la taille de l'infarctus et l'obstruction microvasculaire et préservent la fraction d'éjection de ces animaux, mesurée un mois après la création de l'infarctus expérimental. La préservation de la fraction d'éjection est consécutive à un « remodelage inverse » du myocarde résultant de l'action combinée de la réduction de la nécrose et de la fibrose cardiaque, ainsi que de l'augmentation de la densité vasculaire locale.

La reconnaissance des effets cardioprotecteurs des exosomes est sans aucun doute une avancée importante dans la compréhension des effets engendrés par l'administration de cellules souches en thérapie cellulaire. Plus que les cellules elles-mêmes, qui disparaissent assez rapidement après leur injection, ce sont vraisemblablement plus leurs produits de sécrétion, notamment les exosomes, qui sont responsables de leurs bénéfices tissulaires à court et à long terme.

Source : Gallet R, *et al.* Exosomes secreted by cardiosphere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodeling and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2016, sept 27. pii: ehw240.

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 2. Une révolution en toxicologie analytique : la détection de la consommation de cannabis dans l'air expiré.

Jusqu'alors, seule la mesure de molécules volatiles — comme l'éthanol — était possible dans l'air expiré. Depuis peu, de nouveaux appareils permettent également des mesures de substances non volatiles dans l'air expiré, médicaments ou drogues, ce qui pourrait révolutionner l'approche analytique actuelle, tant en matière de sécurité routière que pour caractériser des conduites addictives.

Le principe fait appel à la collection de particules contenues dans l'air expiré à l'aide d'un nouvel appareil : l'ExaBreath<sup>®</sup>. Il s'agit d'un dispositif d'échantillonnage qui collecte sur un filtre les fines particules d'aérosol présentes dans l'air expiré. Deux minutes de cycles d'inspiration à travers l'ExaBreath<sup>®</sup> sont suffisantes. Le lavage du filtre avec du méthanol permet de recueillir les molécules d'intérêt. Quatre fumeurs occasionnels de cannabis ont été recrutés pour une étude publiée dans la revue *Toxicology*. La salive, collectée avec Quantisal<sup>®</sup> et l'air expiré étaient simultanément recueillis pendant 6 heures après avoir fumé un « joint » standard de cannabis. Le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC) a été mesuré par chromatographie liquide — spectrométrie de masse en mode tandem (CL - SM/SM) dans la salive, et par chromatographie en phase gazeuse — spectrométrie de masse en mode tandem (CG - SM/SM) dans l'air expiré. La linéarité, la précision et la limite de quantification ont été établies (5 picogrammes par filtre pour l'air expiré et 0,5 ng/mL pour la salive). Chez les quatre sujets, le THC a été identifié dans le l'air expiré jusqu'à 6 heures après avoir fumé, avec des concentrations comprises entre 15 et 1598 pg par filtre. L'analyse salivaire s'est révélée positive chez les quatre sujets dans les 6 heures suivant la consommation de cannabis avec des concentrations de THC comprises entre 1 et 89 ng/mL, montrant ainsi l'intérêt et les promesses de ce nouveau mode de détection.

Source : Kintz P, Mura P, Jamey C, Raul J-S. Detection of Delta-9-tetrahydrocannabinol in exhaled breath after cannabis smoking and comparison with oral fluid. *Forensic Toxicology*. En ligne le 8 août 2016, pp. 1–6. [doi:1007/s11419-016-0333-x].

### 3. Une nouvelle propriété pharmacologique de la spironolactone : l'inhibition de l'infection des cellules T par le VIH.

Dans les cellules T, la transcription du promoteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est régulée par l'activité combinée de la machinerie transcriptionnelle de la cellule infectée et de la protéine virale transactivatrice Tat. Dans un article publié dans la revue *Journal of Virology*, une équipe de l'Institut Cochin (Inserm U1016/Université Paris-Descartes) vient de montrer que la spironolactone, un antagoniste stéroïdique de l'aldostérone bien connu et très utilisé en clinique pour le traitement, entre autres, de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Spironolactone>), bloque aussi la transcription Tat-dépendante du VIH et inhibe l'infection des cellules T par les virus VIH-1 et VIH-2. Il a été démontré *in vitro* (cellules Jurkat et CD4<sup>+</sup> T) que cette inhibition reposait sur la dégradation de l'hélicase cellulaire XPB, un composant du complexe de transcription TFIIH (*DNA repair factor II human*) de la protéine Tat, et ceci sans affecter ni les niveaux d'ARNm cellulaire, ni la viabilité ou la prolifération des cellules T. Outre le fait que la spironolactone est un antagoniste sélectif de l'aldostérone, c'est donc aussi un inhibiteur sélectif de la transcription Tat-dépendante du VIH, et les auteurs ont montré que ces deux propriétés pharmacologiques de la spironolactone étaient indépendantes, car son analogue structural, l'éplérénone, lui aussi un antagoniste de l'aldostérone, ne dégrade pas XPB et n'inhibe pas l'infection par le VIH (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Éplérénone>). Cette découverte des propriétés inhibitrices de la spironolactone sur l'infection des cellules T par le VIH ouvre la porte au développement de stratégies thérapeutiques nouvelles reposant sur le ciblage de cofacteurs cellulaires du VIH, qui viendraient en complément des traitements antirétroviraux actuels qui, eux, ciblent les protéines virales. Cibler un cofacteur cellulaire permet aussi de réduire la probabilité de développement de résistances virales observées avec les traitements les antirétroviraux. Rappelons que la spironolactone est un médicament générique et qu'il serait donc un nouveau traitement anti-VIH à très bas coût.

Source : Lacombe B, *et al.* Specific inhibition of HIV infection by the action of spironolactone in T cells. *J Virol.* 2016; 90 (23): 10972–10980.

### 4. Mitochondries neuronales et récepteurs CB1 : une explication de l'effet amnésiant du cannabis.

On sait depuis très longtemps que l'activité des neurones dépend étroitement de la capacité des mitochondries de ces cellules à fournir de l'adénosine triphosphate (ATP) et il est bien démontré qu'un déséquilibre chronique dans l'apport énergétique neuronal lié à une dysfonction mitochondriale a des conséquences fonctionnelles dramatiques. Toutefois, on ne sait pas si ce phénomène a les mêmes conséquences si ce déséquilibre est induit de manière aiguë, notamment au niveau des fonctions d'apprentissage et de mémorisation. Dans un travail publié récemment dans la revue *Nature*, une équipe bordelaise (Neurocentre Magendie) vient de montrer que l'effet amnésiant induit par une intoxication aiguë au cannabis met en jeu des récepteurs cannabinoïdes CB1 au niveau des mitochondries (mCB1) de l'hippocampe et que l'effet amnésiant du cannabis est directement lié à la diminution des capacités de phosphorylation oxydatives de ces mitochondries. L'invalidation génétique de ces récepteurs mCB1 chez la souris diminue en effet la réduction de la mobilité des mitochondries dans cette région du cerveau lors de l'administration aiguë de cannabis, et ce phénomène est associé à une moindre réduction de la transmission synaptique neuronale et, au final, de la mémoire. La signalisation cellulaire de ce phénomène reliant le récepteur mCB1 à l'effet amnésiant du cannabis, *via* la diminution de la respiration neuronale, a été décrite avec précision (l'activation du mCB1 par le cannabis inhibe, *via* une Gαi protéine, l'activation naturelle de l'adénylate cyclase soluble et la formation de la protéine kinase A qui régule la respiration cellulaire *via* le complexe I de la mitochondrie).

Ainsi, la démonstration d'un lien direct existant entre l'activité des mitochondries neuronales et la formation de la mémoire, montre de façon claire qu'un processus bioénergétique est le mécanisme primordial qui régule les fonctions cognitives.

Source : Hébert-Chatelain É, *et al.* A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature* 2016; 539(7630): 555–559. [DOI: 10.1038/nature20127]

### 5. Il y a du gène avec les statines.

Le risque musculaire des statines est génétiquement déterminé. Leurs concentrations plasmatiques dépendent notamment des capacités d'élimination hépatique placées sous l'influence de l'expression d'au moins un gène, le gène SLCO1B1. Un déficit d'expression de ce gène explique les manifestations musculaires indésirables. D'autres gènes et leurs variants sont probablement susceptibles d'expliquer ce risque. Lors du dernier congrès de *l'American*

*Heart Association* (novembre 2016, Nouvelle-Orléans, États-Unis), une étude secondaire de l'essai clinique GAUSS-3 a montré que, parmi 511 Caucaisiens intolérants musculaires aux statines, recrutés dans 53 centres néerlandais, 159 se sont révélés particulièrement intolérants [douleurs musculaires intolérables ou taux de créatine phosphokinase (CPk) égaux à 10 fois la normale], lors d'une tentative de réintroduction de 20 mg d'atorvastatine (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Atorvastatine>). Leurs génotypes ont été comparés à 747 individus servant de témoins. Deux nouveaux gènes ont ainsi clairement été identifiés : l'un associé à un surcroît de risque musculaire (Chr 2q 21 et Chr 17 q 24, OR : 2.3-4.8), l'autre à une diminution du risque (Chr 21, OR : 0.5). Tous deux apparaissent liés au fonctionnement de la mitochondrie. Par contre, le rôle des gènes susceptibles d'influencer les concentrations plasmatiques ne se confirme pas dans cette grande étude génétique.

À quand le génotypage de routine avant la prescription d'une statine ?

Source : Stroes E, *et al.*, A genome-wide association study (GWAS) identifies novel loci associated with clinically defined statin-associated muscle symptoms in a double-blind cross-over re-challenge trial. CSSR02-Precision medicine on the front lines. *Am. Heart Assoc.* 2016, nov 15.

## **6. Téduglutide : une avancée très significative pour le traitement des patients atteints du syndrome du grêle court.**

Le syndrome du grêle court résulte de la perte de portions d'intestin grêle ou de diminutions drastiques de fonctionnalité intestinale. Il est la conséquence d'une résection intestinale, d'une déficience congénitale, ou de troubles de fonctionnement qui déclenchent une diminution dramatique de l'absorption intestinale des nutriments. Il se traduit par des diarrhées, des stéatorrhées, des douleurs abdominales, des désordres électrolytiques, une déshydratation et une malnutrition qui peuvent être fatales. Actuellement seule la prise en charge nutritionnelle du patient peut le maintenir en vie via une nutrition artificielle par voie parentérale, induite en milieu hospitalier et poursuivie en ambulatoire pendant de très longues périodes.

Cependant, il pourrait y avoir une alternative dans certains cas : après résection chirurgicale, les fractions d'intestin grêle peuvent suivre un processus de réadaptation pour compenser la réduction de la surface d'absorption des nutriments, grâce à un développement des villosités intestinales et à une prolifération des entérocytes, accompagnés d'un ralentissement du transit qui augmente le temps de contact avec le bolus digestif, pour favoriser l'absorption digestive. Le peptide de type 2 ressemblant au glucagon (GLP-2, pour *Glucagon-like peptide 2*) est une hormone polypeptidique qui peut jouer un tel rôle majeur en modulant l'adaptation intestinale et l'absorption des nutriments. Cette hormone a, malheureusement, une demi-vie très brève de quelques minutes, trop courte pour être utilisée directement en thérapeutique. La synthèse par technologie recombinante d'un analogue du GPL-2, le téduglutide (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Téduglutide>), où un acide aminé, l'alanine, a été remplacé par la glycine, permet d'en augmenter la demi-vie à 2 heures.

Les effets du téduglutide, observés chez l'adulte affecté d'un syndrome du grêle court montrent une augmentation significative de l'absorption de macronutriments énergétiques (glucidiques) et une diminution de l'excrétion fécale, ce qui rend positive la balance énergétique. Il n'y a pas d'augmentation notable de l'absorption des nutriments gras ou azotés. Les études contre placebo ont montré des réductions des besoins en nutrition parentérale, variables selon les patients, de 20 à 100 %, après plusieurs mois de traitement.

Le produit est commercialisé, en Europe et en France depuis 2015, pour l'usage hospitalier, et tout récemment en ville sous le nom de REVESTIVE®. La forme galénique est une poudre à reconstituer, dosée à 5 mg ; la posologie est de 0,05 mg/kg, à injecter une fois par jour, par voie sous-cutanée, au niveau de l'abdomen. Bien que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) ne soit que de niveau III, il constitue néanmoins un énorme progrès pour l'amélioration de la qualité de vie des patients au grêle court, qui peuvent voir se rapprocher leur qualité de vie vers la normale. C'est également une source d'économie pour la Sécurité sociale par diminution des coûts de prise en charge.

Sources :

Burness CB, McCormack PM. Teglutide: review of its use in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Drugs*, 2013 ; 73 (9) : 935-947

HAS *Commission de transparence Avis du 3 décembre 2014*. REVESTIVE® 5 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

*Le Moniteur des Pharmacies* 2016, n° 3142, cahier : 24-26

## **7. CYP2C19 et inhibiteurs des P2Y<sub>12</sub> : de l'intérêt du dépistage génétique.**

Lors du dernier congrès de l'*American Heart Association* (Nouvelle-Orléans, novembre 2016), L. H. Cavalli et son équipe ont présenté les résultats de l'étude génétique du cytochrome P2C19 (CYP2C19) pour guider la thérapeutique antiplaquettaire chez des patients soumis à une angioplastie des artères coronaires.

La perte de fonction (polymorphisme) du gène (LOF, pour *loss of function*) codant le CYP2C19 diminue l'efficacité du clopidogrel [[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Clopidogrel\\_\(hydrogénosulfate\\_de\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Clopidogrel_(hydrogénosulfate_de))] par le biais d'une diminution de son activité enzymatique. Une métaanalyse de 9 études avait déjà été publiée dans la revue *JAMA*, en 2010, qui concluait à une augmentation significative des événements cardiovasculaires majeurs et des thromboses de *stent* chez les patients LOF en comparaison aux patients non-LOF.

Dans cette étude multicentrique, prospective, 1815 patients ont été inclus dans 3 groupes : LOF avec traitement par clopidogrel, LOF avec traitement alternatif (clopidogrel double dose, ticagrélor ou prasugrel) et non-LOF (recevant à 84,5 % du clopidogrel et à 15,5 % un traitement antiplaquettaire alternatif). Voir : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ticagrélor> et [http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Prasugrel\\_\(chlorhydrate\\_de\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Prasugrel_(chlorhydrate_de))

La courbe de survie confirme une différence significative entre le groupe LOF sous clopidogrel et le groupe LOF sous traitement alternatif (RR 2,21 51,13-4,33 et  $p = 0,021$ ) ; pas de différence, en revanche, pour ce dernier groupe en comparaison au groupe non-LOF.

Le risque pour un patient soumis à angioplastie, et non répondeur au clopidogrel, est donc de ne pas être dépisté et cette étude confirme la faisabilité et la rentabilité des tests génétiques dans ce contexte, alors que les tests biologiques (*VASP*, etc.) sont en cours d'abandon.

Source : Cavallari LH, Obeng AO. Genetic determinants of P2Y<sub>12</sub> inhibitors and clinical implications. *Interv Cardiol Clin*. 2017 Jan; 6(1): 141-149. doi : 10.1016/j.iccl.2016.08.010.

## 8. Exposition à la lumière et myopie : la lutéine plutôt que la vitamine D.

La myopie, avec ses complications, est une maladie globalement en augmentation dans la population et l'on sait que l'exposition à la lumière naturelle a un effet protecteur sans que l'on en connaisse le mécanisme. De ce fait, une très vaste étude menée à partir de 6 centres européens sur 4166 participants de plus de 65 ans a été réalisée à l'initiative de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* pour rechercher l'existence d'une association entre l'exposition à la lumière (et les radiations UVB du soleil), la vitamine D sérique et les variants génétiques du métabolisme de cette vitamine. Sur les 2 ans qu'a duré cette étude, 3168 patients ont réellement été inclus et 371 d'entre eux avaient une myopie certaine et 2797 n'en avaient pas (âge moyen de 72 ans ; 46 % étaient de sexe masculin). Il a été montré l'absence totale d'association entre myopie, concentration en vitamine D<sub>3</sub> ou modification de son métabolisme. En revanche, une très nette association a été trouvée entre la réduction de la fréquence de la myopie et la concentration de lutéine plasmatique, un caroténoïde de l'alimentation connu pour ses propriétés antioxydantes, et l'importance du temps passé en extérieur (OR, 0.57 ; 95 % CI, 0.46-0.72). On ne connaît pas à l'heure actuelle le mécanisme d'interaction entre l'exposition à la lumière, la lutéine et ses conséquences sur la myopie. Voir : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Lutéine>

Source : Williams KM, *et al.* Association between myopia, ultraviolet B radiation exposure, serum vitamin D concentrations, and genetic polymorphisms in vitamin D metabolic pathways in a multicountry European study. *JAMA Ophthalmol*. 2016, [doi : 10.1001/jamaophthalmol.2016.4752].

## 9. Isolement de bactéries à partir du microbiome humain.

Les techniques métagénomiques actuelles ne permettent d'obtenir qu'une vision partielle du microbiote étudié et ses résultats ne sont que rarement reproductibles. Au total, plus de 14 000 espèces de bactéries ont été cultivées jusqu'à présent, incluant environ 2 300 espèces cultivées à partir de prélèvements humains. La culture microbienne a connu un renouveau important depuis quelques années en particulier grâce aux microbiologistes de l'environnement et à la généralisation d'une méthode d'identification rapide et peu coûteuse des bactéries par un spectromètre de masse couplé à une source d'ionisation laser assistée par une matrice, avec analyseur à temps de vol (MALDI-TOF, pour *matrix-assisted laser desorption ionisation* et *time-of-flight mass spectrometry*). Cette technique est devenue la technique de référence d'identification des bactéries et a permis à l'équipe de Didier Raoult (Marseille) de développer un nouveau concept d'étude des microbiotes humains appelé « *microbial culturomics* ». Cette technique est basée sur la multiplication des conditions de culture en faisant varier sa composition, la température et l'atmosphère d'incubation, le pH du milieu, couplée à l'identification rapide par spectrométrie de masse des bactéries qui ont poussé. Voir : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Microbiome> et <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Microbiote>

Près de 1 000 échantillons provenant du tube digestif humain (selles, estomac, intestin grêle et côlon) ont été analysés par la procédure « *culturomics* ». Ainsi, l'équipe de Didier Raoult a pu cultiver 1170 bactéries différentes, dont 247 espèces entièrement nouvelles. Les chercheurs ont aussi trouvé 269 bactéries qui étaient connues uniquement dans l'environnement et qui ont donc été isolées pour la première fois chez l'homme ; 250 bactéries avaient déjà été isolées chez l'homme, mais jamais dans le tube digestif. Au total, la procédure « *culturomics* » a permis de doubler le nombre de bactéries cultivées à partir du microbiote digestif humain. L'ensemble de ces nouvelles espèces est disponible dans des collections de souches internationales (Collection de Souches de l'Unité des Rickettsies, CSUR, <http://www.mediterranee-infection.com/article.php?leref=14&titre=collection-de-souches&PHPSESSID=9fcde1b4k588omuqmmagg4pj6> et *Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen*, DSMZ) et accessible à la communauté scientifique ; chacun pouvant ensuite utiliser ces souches pour rechercher un éventuel lien de causalité avec diverses pathologies. À titre d'exemple, la procédure « *culturomics* » a permis d'établir un lien entre des souches de *Clostridium butyricum* sécrétant une toxine et l'entérocolite ulcéro-nécrosante (une maladie potentiellement mortelle touchant les enfants prématurés) et un lien entre le microbiote digestif et la réponse aux thérapies anticancéreuses. De plus, le séquençage des génomes de ces nouvelles espèces bactériennes a permis d'identifier des séquences jusqu'alors inconnues, ce qui facilitera l'interprétation des futures études de métagénomique.

Sources : 1. Lagier JC, Khelaifia S, Alou MT, Ndongo S, Dione N, Hugon P, *et al.* Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nat Microbiol.* 2016; 1: 16203. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.203 ;

2. <http://www.cnrs.fr/insb/recherche/parutions/articles2016/d-raoult.html>

## Santé & Environnement

### 10. Lésions pulmonaires et exposition répétée aux nanoparticules d'oxydes métalliques.

Si les nanotechnologies sont, sans conteste, à mettre au rang des innovations scientifiques, on ne connaît toujours pas réellement les méfaits potentiels sur la santé résultant de l'exposition répétée à des nanoparticules. On sait qu'aux doses rencontrées en milieu professionnel, les nanoparticules constituées d'oxydes métalliques sont retrouvées en abondance dans les macrophages des parties fibreuses des lésions pulmonaires des ouvriers exposés, notamment les soudeurs, sans qu'aucun lien de causalité n'ait cependant été établi entre ces observations. Pour répondre à cette importante question, une équipe française de l'Inserm (Institut Mondor de Recherche biomédicale, U 955) a volontairement exposé de manière hebdomadaire et pendant 3 mois des souris à deux concentrations (5 et 50 µg) de nanoparticules d'oxydes métalliques (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> et CrOOH). Il a été observé qu'à la plus faible concentration, les lésions pulmonaires restaient limitées à une légère fibrose péribronchiolaire avec les seules nanoparticules de MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> et de CrOOH. À l'inverse, ces lésions fibrotiques péribronchiolaires étaient beaucoup plus sévères, plus disséminées et associées à de la fibrose alvéolaire et une inflammation pulmonaire importante avec toutes les autres nanoparticules d'oxydes métalliques (sauf Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) à la concentration de 50 µg. Il est ainsi démontré, pour la première fois, que l'exposition répétée aux nanoparticules à des doses rencontrées en milieu professionnel est potentiellement dangereuse pour les poumons.

Source : Prémé M *et al.* Exposure to metal oxide nanoparticles administered at occupationally relevant doses induces pulmonary effects in mice. *Nanotoxicology* 2016 Dec, 10(10): 1535–1544.

### « Biotechs » dans le domaine de la santé

#### BioVersys

BioVersys est une société biopharmaceutique suisse, spin-off de l'ETH-Zurich (École polytechnique fédérale de Zurich), basée sur le parc technologique de Bâle. BioVersys concentre ses activités sur le développement de médicaments ciblant les régulateurs transcriptionnels bactériens afin de surmonter la résistance aux antibiotiques, de combattre la virulence et la formation de biofilms, mais aussi de développer des antibiotiques à action directe

BioVersys a démarré, en 2010, une étroite collaboration avec deux équipes lilloises, coordonnées par les professeurs Benoit Déprez et Nicolas Willand, experts en découverte de médicaments (« *drug discovery* ») et par le directeur de recherche Alain Baulard, expert dans le domaine de la tuberculose. Cette collaboration a été formalisée en 2013 par un accord de codéveloppement et de licence, signé entre BioVersys et la SATT-Nord (SATT, pour société d'accélération du transfert de technologies), représentante des partenaires institutionnels : Institut Pasteur de Lille, Inserm, CNRS et Université de Lille. La SATT-Nord a alors continué d'accompagner financièrement l'équipe TBBoost, afin de porter ce projet à un stade de maturation suffisant pour permettre le lancement des essais précliniques en partenariat avec un industriel.

L'accord porte sur le développement de molécules supprimant l'antibiorésistance du bacille tuberculeux en ciblant, comme il a été dit, des régulateurs transcriptionnels. La preuve de concept a été réalisée avec l'éthionamide (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Éthionamide>), antibiotique en usage depuis plus de 40 ans et pilier essentiel du traitement de la tuberculose multirésistante. Le consortium public - privé travaille désormais au développement d'un candidat préclinique en étroite collaboration avec la société pharmaceutique GlaxoSmithKline.

La technologie TRIC, pour *Transcriptional Regulator Inhibitory Compounds*, mise au point par l'entreprise et primée a pour objectif de restituer une pleine efficacité à une série d'antibiotiques importants.

Sources : Villemagne B, *et al.* Ligand efficiency driven design of new inhibitors of Mycobacterium tuberculosis transcriptional repressor EthR using fragment growing, merging, and linking approaches. *J Med Chem* 2014; 57(11): 4876–4888. Doi : 10.1021/jm500422b

## CARTHERA®

L'objectif de cette société est d'améliorer le pronostic des patients atteints de tumeurs cérébrales par le développement de solutions innovantes utilisant des ultrasons thérapeutiques.

CARTHERA® a été fondée par Alexandre Carpentier, neurochirurgien à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, chercheur et professeur des Universités. Depuis 2005, il a travaillé, notamment avec des équipes anglo-saxonnes sur la mise au point d'une sonde laser de traitement des tumeurs cérébrales, contrôlée intégralement par IRM et en a réalisé le premier essai clinique. L'expertise de son équipe en matière de tumeur cérébrale et d'essais cliniques est reconnue.

Le traitement des tumeurs cérébrales est actuellement peu efficace. Une des principales causes est la faible pénétration des chimiothérapies dans le cerveau du fait de la forte étanchéité des vaisseaux. De nombreux articles de la littérature scientifique ont montré chez l'animal la capacité des ultrasons à ouvrir la barrière hématoencéphalique (BHE) lorsqu'ils sont associés à des agents de contraste ultrasonores injectés par voie veineuse. Cette ouverture permet d'obtenir de plus fortes concentrations intracérébrales des chimiothérapies. Jusqu'à présent, toutes les recherches dans ce domaine utilisaient des ultrasons focalisés externes (ou HIFU) et se limitaient à des zones restreintes du cerveau. Ce qui est nouveau, c'est l'implant SonoCloud®.

Cet implant intraosseux permet — pour la première fois au monde — d'optimiser la pénétration intracérébrale des médicaments oncologiques (+ 400 %) par ouverture transitoire de la BHE, sans en augmenter la dose ni la toxicité. Le système mini-invasif et simple d'utilisation de SonoCloud® est déclinable à d'autres types de pathologies, et notamment les maladies neurodégénératives (par exemple, la maladie d'Alzheimer). Un article scientifique publié le 15 juin 2016 dans *Science Translational Medicine* a validé le concept de cet implant intracrânien ultrasonore.

Certains programmes de recherche de CARTHERA® sont réalisés en collaboration avec l'Université Paris Pierre-et-Marie Curie (UPMC), et bénéficient à ce titre du soutien de son département de valorisation.

Sources : 1. Carpentier A. *et al.* Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound. *Sci Transl Med.* 2016; 8(343): 343re2.  
2. [carthera.eu/fr](http://carthera.eu/fr)

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 43 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Pierre Goullé, Jean-Claude Chaumeil.