



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° 53

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 vaccination personnalisée par combinaison de plusieurs voies d'administration (C)**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Antibiotiques et immunothérapie : une association délicate (C)**
3. **La chirurgie bariatrique réduit, durablement, à la fois l'obésité et l'hypertension artérielle (C)**
4. **Le canal anoctamine-1 et miR-9 : une nouvelle piste pour traiter la mucoviscidose (F)**
5. **Des éléments hérités des cellules mères contrôlent l'entrée en prolifération ou en quiescence des cellules filles (F)**
6. **Alimentation riche en antioxydants et diabète de type 2 (C)**
7. **Cancer colorectal et mutation du gène APC : une nouvelle piste de recherche (F)**
8. **Bactériophagothérapie et maladie de Crohn (P)**

Santé & Environnement

9. **Déficience alimentaire en acides gras oméga-3 et troubles neuropsychiatriques (C)**

Santé & Société

10. **Cannabis, alcool et accidents mortels de la circulation**

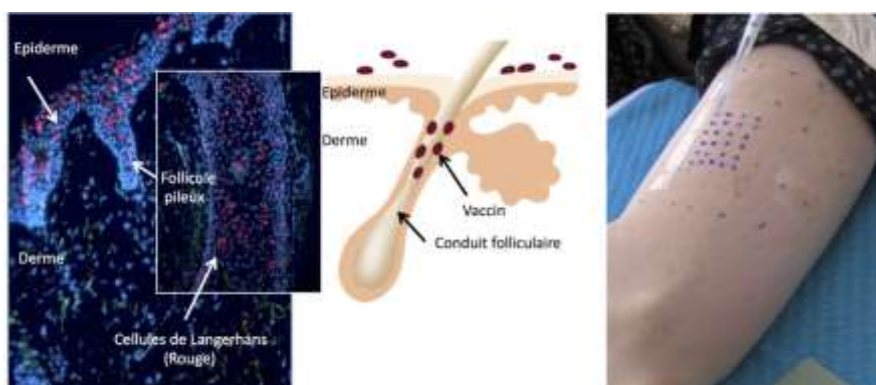
« Biotechs » dans le domaine de la santé

1. Vers une vaccination personnalisée par combinaison de plusieurs voies d'administration

Depuis la mise au point du tout premier vaccin contre la variole au XVIII^e siècle, une vingtaine de vaccins ont été créés et les chercheurs du monde entier travaillent dans l'élaboration de nouveaux vaccins capables d'éradiquer certains virus encore responsables de plusieurs milliers de morts, tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou plus récemment, les virus Zika ou Ebola.

Aujourd'hui, la vaccination se fait essentiellement par la voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée. La recherche étudie actuellement la voie transcutanée, donc à travers la peau, encore au stade d'essais cliniques. Cette voie est rarement utilisée comme site d'injection, car elle demande une technicité importante. Elle a pour avantages d'utiliser des doses faibles et de se faire sans aiguille, via le dépôt du vaccin dans le conduit des follicules pileux.

Dans le cadre d'un projet collaboratif européen appelé CUT'HIVAC (acronyme pour *Cutaneous and Mucosal HIV vaccination*), coordonné par des chercheurs du Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI Paris — Inserm — Université Pierre-et-Marie-Curie — CNRS), projet qui a pour objectif de développer de nouveaux vaccins, notamment contre le VIH, les chercheurs étudient entre autres la qualité des réponses immunitaires induites en fonction des différentes voies d'administration du vaccin, dont la voie transcutanée. L'injection transcutanée a également ciblé plus particulièrement les cellules de Langerhans, présentatrices d'antigènes, situées dans l'épiderme, et qui jouent un rôle fondamental dans l'initiation d'une bonne réponse immune de type cellulaire (voir figure ci-dessous).



Trois groupes de sujets sains ont ainsi été étudiés :

- le 1^{er} premier groupe de patients a reçu une vaccination qui associait une injection IM et intradermique ;
- le 2^e groupe s'est vu administrer un vaccin combinant les voies IM et transcutanée ;
- enfin, le 3^e groupe a reçu une injection IM couplée à une électroporation, technique utilisée en microbiologie visant à rendre une membrane cellulaire plus perméable, en l'occurrence ici à l'ADN présent dans le vaccin, en lui appliquant un champ électrique d'une milliseconde.

Le groupe ayant reçu l'injection IM couplée à une électroporation, obtient la réponse immunitaire la plus forte en produisant beaucoup d'interférons (cytokines sécrétées par le système immunitaire) contrairement aux autres groupes. Mais cette réponse, bien que forte, n'est pas de qualité suffisante. De façon intéressante, le groupe ayant reçu une injection transcutanée présente une réponse immunitaire produisant une variété de cytokines reflétant une qualité meilleure de la réponse immunitaire.

Bien que préliminaires, ces résultats offrent de nouvelles perspectives pour l'élaboration d'une immunité cellulaire différentielle, exigée pour combattre la vaste gamme de maladies infectieuses et des tumeurs. En combinant plusieurs voies d'administration, on parvient à la meilleure réponse immunitaire, plus spécifique, qui pourrait s'adapter à n'importe quelle infection. Le projet CUT'HIVAC, a reçu les financements de l'Union européenne à travers le programme FP7, dans une collaboration internationale impliquant des groupes de recherche situés au Royaume-Uni, en Allemagne, en France, et dans deux biotechs.

Sources :

- (1) Communiqué — Salle de Presse Inserm Vers une vaccination personnalisée grâce à la combinaison de voies d'administration **Lien :** <http://presse.inserm.fr/vers-une-vaccination-personnalisee-grace-a-la-combinaison-de-voies-dadministration/30149/>
- (2) Haidari G, Cope A, Miller A, Venables S, Yan C, Ridgers H, et al. Combined skin and muscle vaccination differentially impact the quality of effector T cell functions: the CUTHIVAC-001 randomized trial. *Sci Rep.* 2017 Oct 12; 7(1): 13011. doi: 10.1038/s41598-017-13331-1

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Antibiotiques et immunothérapie : une association délicate

L'immunothérapie a clairement prouvé sa supériorité sur le traitement standard de divers cancers (mélanome métastatique, cancer du poumon, rein, vessie), mais certains patients ne répondent pas à ces traitements (transfert de lymphocytes T activés ou anticorps monoclonaux anti-CTLA4 ou anti-PD1). L'existence d'un lien étroit entre cette absence d'efficacité du traitement et la prise d'antibiotiques chez ces malades (environ 20 %) suggère un rôle déterminant du microbiote dans cette interaction.

Pour répondre à cette question, des chercheurs de l'Institut Gustave Roussy, de l'Inserm, de l'Inra, de l'APHP, de l'IHU Méditerranée Infection et de l'Université Paris-Sud ont réalisé une étude chez 249 patients traités par immunothérapie basée sur l'anti-PD-1/PD-L1 pour un cancer avancé du poumon, du rein ou de la vessie ; 28 % d'entre eux avaient pris des antibiotiques à cause d'une infection dentaire, urinaire ou pulmonaire, mais leur état de santé général n'était pas différent de celui des patients non traités par antibiotiques. Les résultats montrent qu'en créant un déséquilibre au niveau du microbiote intestinal (dysbiose), la prise d'antibiotiques deux mois avant et jusqu'à un mois après le début du traitement a un impact négatif sur la survie sans progression de la maladie et sur la survie globale des patients dans ces trois types de cancer.

Or, chez 153 patients atteints d'un cancer du poumon ou du rein, la composition précise du microbiote intestinal a été établie par métagénomique, avant puis pendant le traitement sous immunothérapie. Il en ressort qu'une composition enrichie en *Akkermansia muciniphila*, est concomitante d'une meilleure réponse à l'immunothérapie.

Dans le but de prouver un lien direct de cause à effet entre la composition du microbiote intestinal et l'efficacité de l'immunothérapie, un microbiote « favorable » (provenant de patients ayant démontré une bonne réponse clinique à l'immunothérapie anti-PD-1) et un microbiote « défavorable » (provenant de patients en échec) ont été transférés à des souris qui en étaient dépourvues. Les souris transplantées avec le microbiote favorable ont présenté une évolution favorable lorsqu'elles étaient traitées par immunothérapie contrairement à celles comportant le microbiote défavorable. En corollaire, l'administration d'*Akkermansia muciniphila* chez ces dernières a permis de restaurer l'activité antitumorale de l'immunothérapie par anti-PD-1.

Ces travaux se poursuivent dans le cadre du projet Torino-Lumière (programme d'investissement d'Avenir de 9 M€) dont l'objectif est de développer de nouveaux marqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique aux immunothérapies des patients porteurs de cancers bronchiques, à partir de l'étude de leur microbiote. Une étude prospective multicentrique a démarré en 2016 avec pour objectif d'établir des signatures bactériennes favorables afin de développer des traitements basés sur une combinaison bactéries — immunothérapies.

Source : Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumor. *Science* 2017 (Nov2) pij: ean3706. doi:10.1126/science aan3706.

3. La chirurgie bariatrique réduit durablement à la fois l'obésité et l'hypertension artérielle

Obésité et hypertension artérielle (HTA) sont reconnues comme étant des facteurs de risque cardiovasculaire par l'Organisation mondiale de la Santé. Si l'obésité est reconnue comme potentialisatrice des effets cardiovasculaires de l'HTA, l'effet de la prise en charge chirurgicale de l'obésité sur l'HTA demeurait jusqu'alors inconnu. C'est autour de cette question qu'a été réalisée l'étude GATEWAY (*GAstric bypass surgery to TrEat patients With steAdy hYPertension*) dont l'objectif principal était d'étudier l'impact de la chirurgie bariatrique sur le contrôle tensionnel des patients obèses.

Cette étude randomisée a inclus 100 patients obèses avec un indice de masse corporelle moyen de $36,9 \pm 2,7$ kg/m² et tous atteints d'une HTA essentielle traitée par au moins une bithérapie à doses optimales. Les patients ont été

randomisés dans un groupe chirurgie bariatrique et traitement médical optimal ou traitement médical optimal seul (incluant la mise en place de règles hygiénodététiques, des conseils nutritionnels et une prise en charge psychologique). L'objectif principal était une réduction d'au moins 30 % des médicaments antihypertensives tout en maintenant un contrôle des chiffres tensionnels en dessous de 14/9 cm Hg à 12 mois. Cet objectif a été atteint chez 83,7 % des patients du groupe chirurgie bariatrique contre 12,8 % des patients du groupe traitement médical optimal seul. Plus de la moitié des patients randomisés dans le groupe chirurgie bariatrique demeurait aux objectifs sans médication antihypertensive à 12 mois alors qu'aucun sevrage de traitement n'avait pu être réalisé à 12 mois dans le groupe traitement médical optimal seul.

Cette étude, rapportée lors du dernier congrès de l'*American Heart Association* (Anaheim, CA), démontre qu'en plus de permettre une perte de poids et une réduction des effets délétères de l'obésité sur l'organisme, la chirurgie bariatrique permet aussi de diminuer le traitement antihypertenseur chez le patient obèse hypertendu. La chirurgie bariatrique apparaît donc comme un traitement efficace à la fois de l'obésité et des maladies liées à l'obésité, telles que l'HTA. Ses effets sur le pronostic cardiovasculaire des patients obèses restent à démontrer, mais ces premiers résultats encouragent à poursuivre les recherches dans ce domaine.

Source : Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, et al. *Circulation* 2017 ; CIRCULATIONAHA.117.032130
(<http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/11/10/CIRCULATIONAHA.117.032130>)

4. Le canal anoctamine — 1 et miR- 9 : une nouvelle piste pour traiter la mucoviscidose

Si l'on sait depuis longtemps que la mucoviscidose est une maladie génétique liée à la déficience d'un gène très instable (2000 mutations connues), situé sur le chromosome 7 et codant la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis transmembrane Conductance Regulator*), elle reste une maladie grave, touchant un nouveau-né sur 4500 et responsable d'une morbidité importante dont la greffe reste actuellement le seul remède. La protéine CFTR fait partie de la famille des récepteurs canaux activés par le calcium et qui permet l'échange des ions chlorures de part et d'autre de la cellule. Son défaut de fonctionnement aux niveaux pulmonaire et digestif induit des cycles d'infections et d'inflammations chroniques qui aboutissent à la destruction de l'épithélium des cellules de ces organes chez les patients atteints de mucoviscidose.

Or, en 2008, un nouveau canal chlorure, majoritaire dans les cellules épithéliales des voies respiratoires, le canal anoctamine-1 (ANO1/TMEM16A), a été identifié et imaginé comme nouvelle cible thérapeutique pour rétablir l'efflux de l'ion chlorure chez les patients dont la protéine CFTR était déficiente. Dans une récente étude publiée dans *Nature Communications* et menée par Olivier Tabary (Inserm 938 du Centre de recherche de l'hôpital Saint-Antoine, Paris), les chercheurs décrivent un mécanisme de régulation permettant de mettre en évidence l'effet inhibiteur d'un microARN (miR-9) sur ce canal ANO1. Dans un but thérapeutique, l'équipe a réussi, grâce à la synthèse d'une séquence d'acides nucléiques, à empêcher la fixation de miR9 sur ANO1, permettant ainsi de stopper l'inhibition du micro-ARN sur le canal chlorure et de rétablir son fonctionnement. Ceci a pu être vérifié sur des lignées cellulaires de souris génétiquement modifiées et présentant la maladie et sur des cultures de cellules provenant de patients atteints de mucoviscidose. Selon les auteurs, une telle stratégie permettrait de cibler à terme l'ensemble des patients, quelle que soit la mutation, et de corriger des paramètres majeurs dans le développement de la physiopathologie des patients atteints de mucoviscidose.

Source : Sonnevile F, Ruffin M, Coraux C, Rousselet N, Le Rouzic P, et al. MicroRNA-9 downregulates the ANO1 chloride channel and contributes to cystic fibrosis lung pathology. *Nat Commun* 2017 Sep 27; 8(1): 710. doi: 10.1038/s41467-017-00813-z

5. Des éléments hérités des cellules mères contrôlent l'entrée en prolifération ou en quiescence des cellules filles

Une étude récente, de H.W. Yang et coll. (Stanford University School of Medicine, Californie) montre que des cellules fraîchement issues de la division cellulaire peuvent choisir leur destin en fonction de facteurs hérités des cellules mères. La prolifération cellulaire est, on le sait, un mécanisme clé pour le développement, la réparation ou l'homéostasie d'un tissu. Classiquement, en réponse à différents signaux mitogènes, une cellule entre en phase de croissance G1, puis de synthèse d'ADN (phase S) avant de passer en phase G2 et de se diviser via la mitose.

Parfois des cellules se retirent plus ou moins temporairement de cette dynamique avant la phase S pour entrer en quiescence. Les cyclines et leurs inhibiteurs (tel P21) sont les protéines qui régulent la progression d'une phase du cycle vers une autre. Les chercheurs ont montré que le rapport cycline D1 / P21 serait prédictif de leur

comportement ; l'entrée en prolifération des cellules filles étant favorisée pour des cellules dont les cellules mères auraient eu de faibles dommages de leur ADN et subi une forte influence de facteurs mitogènes. Ce phénomène est important dans les phases de cicatrisation ou de réparations des tissus dans lesquels un faible stress des cellules mères serait favorable aux cellules filles responsables d'une réparation contrôlée. Cette étude ouvre donc des champs d'application thérapeutique dans le choix où l'orientation des cellules pour toutes les pathologies qui impliquent la production d'un nombre limité de cellules filles (implants osseux, greffes, reconstruction tissulaire, vasculaire et/ou la colonisation de nouvelles cellules en bonne santé) est primordiale. C'est également une nouvelle piste thérapeutique pour le contrôle de la progression du cancer où existent des mutations qui réduisent cette compétition moléculaire protectrice.

Source: Yang HW, Chung M, Kudo T, Meyer T. Competing memories of mitogen and p53 signalling control cell-cycle entry. *Nature*, 2017, 549, 404–408. doi: 10.1038/nature23880

6. Alimentation riche en antioxydants et diabète de type 2

Si une alimentation riche en fruits et légumes avait déjà été associée à risque plus faible de certains cancers et de maladies cardiovasculaires, l'idée que certains antioxydants comme la vitamine E ou C, les lycopesènes ou encore les flavonoïdes pouvaient aussi être associés à une réduction du risque de diabète de type 2 n'avait jamais été démontrée jusque-là, car les travaux portaient toujours sur des nutriments pris isolément et jamais sur la capacité antioxydante totale de l'alimentation.

Pour répondre à la question, une équipe Inserm de Villejuif s'est basée sur les données d'une cohorte (E3N) composée de femmes françaises recrutées à partir de 1990, alors âgées de 40 à 65 ans. Ils ont suivi 64 223 d'entre elles entre 1993 et 2008, toutes indemnes de diabète et de maladies cardiovasculaires, au moment de leur inclusion dans l'étude. Chacune d'elles disposait d'un questionnaire alimentaire rempli au début de l'étude qui renseignait sur les habitudes de consommation avec des informations détaillées sur plus de deux cents aliments. Un score de « capacité antioxydante » a été calculé pour chaque participante, grâce à une base de données italienne indiquant le pouvoir antioxydant de très nombreux aliments. Ils ont ensuite analysé les liens entre ces scores et le risque de survenue d'un diabète au cours du suivi.

Les résultats montrent que le risque de diabète diminue bien avec le niveau de consommation d'antioxydants (aliments riches en chocolat noir, thé, noix, pruneaux, myrtilles, fraises, noisettes, etc.), mais ceci jusqu'à un certain seuil au-delà duquel le risque ne diminue plus. Les femmes qui présentaient les scores antioxydants les plus élevés avaient ainsi un risque de diabète réduit de 27 % par rapport à celles qui présentaient les scores les plus faibles. Ce lien persistait après avoir pris en compte tous les autres principaux facteurs de risque de diabète de type 2 (tabagisme, niveau d'éducation, hypertension, hypercholestérolémie, les antécédents familiaux de diabète et surtout l'indice de masse corporelle). Les aliments les plus contributifs à un score antioxydant élevé étaient les fruits et légumes, le thé et le vin rouge (consommé en quantités modérées, bien sûr !). Par contre, les auteurs ont exclu de leur analyse le café que l'on savait déjà associé à un moindre risque de diabète de type 2. Ce que l'on ne sait pas, c'est par quel mécanisme ces antioxydants d'origine alimentaire réduisent les risques de diabète de type 2 : la réduction de la formation de radicaux libres est certainement en cause, mais des actions plus spécifiques comme la sensibilité des cellules à l'insuline pourraient aussi être fortement impliquées.

Source: Mancini FR, Affret A, Dow C, Balkau B, Bonnet F, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N-EPIC cohort. *Diabetologia* 2017, <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4489-7>

7. Cancer colorectal et mutation du gène APC : une nouvelle piste de recherche.

Bien que la polypose adénomateuse familiale due à la mutation d'un gène (*Adenomatous polyposis coli* ou APC) soit une forme héréditaire très grave, mais rare, de cancer colorectal (1 % de l'ensemble de ces cancers), son étude par des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm vient de révéler que non seulement les mutations de ce gène sont à l'origine de la prolifération des polypes intestinaux chez ces malades, mais qu'elles ont aussi un effet néfaste sur le système immunitaire qui ne peut plus lutter contre l'inflammation de la muqueuse du côlon. Cette découverte, publiée dans la revue *Cell Report*, ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans ces formes de cancers particulièrement graves.

On savait que la protéine issue d'APC était associée aux microtubules qui composent le squelette cellulaire et que les mutations d'APC pouvaient de ce fait modifier la structure et les fonctions des cellules intestinales et conduire au développement des tumeurs colorectales.

On savait aussi que les altérations d'APC pouvaient influencer le système immunitaire. Ce que les chercheurs ont découvert, c'est que la protéine APC active les lymphocytes T régulateurs à l'aide du facteur NFAT (*Nuclear*

Factor of Activated T cells) et que les patients atteints de polypose ont une déficience en APC et en NFAT dans le noyau de leurs cellules. Il en résulte une inactivation des lymphocytes T régulateurs (qui produisent l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire) qui sont très présents au niveau de l'intestin. Cette double conséquence de la mutation du gène codant APC (dysfonction des cellules intestinales induisant les polypes et dérégulation du système immunitaire local) a été retrouvée chez des souris portant ces mutations d'APC. Ce cercle vicieux favoriserait donc directement la croissance du cancer et éventuellement de manière indirecte en affectant les mécanismes d'élimination de ces cellules. Si tel est le cas, ces travaux pourraient aider à la mise au point de nouvelles thérapies pour soigner plus efficacement les patients atteints de polypose adénomateuse familiale ou d'autres cancers intestinaux.

Source : Agüera-Gonzalez S, Burton OT, Vasquez-Chavez E, Cuche C, Herit F, et al. Adenomatous Polyposis Coli Defines T_{reg} Differentiation and Anti-inflammatory Function through Microtubule-Mediated NFAT Localization. *Cell Rep.* 2017, Oct 3; 21(1): 181–194. doi: 10.1016/j.celrep.2017.09.020

8. Bactériophagothérapie et maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du système digestif, qui évolue par poussées (ou crises) et phases de rémission. L'inflammation peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche à l'anus, mais le plus souvent, elle s'installe à la jonction de l'intestin grêle et du côlon (gros intestin). Elle toucherait environ une personne sur mille, en France. On ne sait pas soigner cette maladie, et il est parfois difficile d'en contrôler les douleurs abdominales ou autres symptômes plus invalidants encore. Il faut dire que les causes de cette maladie restent mal connues et vraisemblablement multiples, impliquant des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux.

On sait toutefois qu'il existe des lésions au niveau du tube digestif, dans la partie finale de l'intestin grêle, l'iléon, située juste avant le côlon. Et, dans ces lésions iléales, chez environ 30 % des patients on retrouve des bactéries pathogènes : des *Escherichia coli* dites adhérentes invasives (AIEC, pour *Adherent Invasive Escherichia coli*, en anglais)¹. Ces bactéries se lient à un récepteur (CEACAM6) à la surface des cellules épithéliales. « *Nous savons depuis longtemps que partout où il y a des bactéries, il y a des bactériophages, y compris dans notre intestin, et la plupart de ces bactériophages ont pour fonction d'infecter et de tuer les bactéries*², explique Laurent Debarbieux, Chef du groupe Interactions bactériophages — bactéries chez l'animal, à l'Institut Pasteur. *Dans la maladie de Crohn, la composition du microbiote (l'ensemble des bactéries) intestinal est déséquilibrée. Nous cherchons donc à rétablir cet équilibre en administrant des bactériophages qui vont cibler spécifiquement les AIEC sans toucher le reste du microbiote, contrairement aux antibiotiques.* »

Les chercheurs ont cherché à réduire les concentrations de bactéries AIEC liées à la muqueuse intestinale de souris. Ils ont constaté que trois bactériophages étaient capables de se répliquer dans l'iléon. Un seul jour de traitement avec ce cocktail de trois bactériophages, administré par voie buccale, a suffi pour observer une diminution significative du nombre de AIEC dans les matières fécales et au sein même de l'intestin. Les chercheurs ont aussi constaté que, chez les souris, une seule administration permettait d'obtenir une diminution qui persistait durant deux semaines et qui s'accompagnait d'une réduction des symptômes de colite.

Ces résultats, confirmés par des analyses sur des échantillons intestinaux humains, démontrent que les bactériophages représentent une nouvelle option de traitement pour cibler les AIEC chez les patients qui souffrent de la maladie de Crohn. Un essai clinique est désormais envisageable.

Sources :

1. Mazzarella G, Perna A, Marano A, Lucariello A, Rotondi Aufiero V, et al. Pathogenic Role of Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli* in Crohn's Disease. *Cell Physiol* 2017; 232(10): 2860–8. doi: 10.1002/jcp.25717

2. Galtier M, De Sordi L, Sivignon A, de Vallée A, Maura D, et al. Bacteriophages targeting Adherent Invasive *Escherichia coli* Strains as a Promising New Treatment for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11(7): 840–847. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw224

9. Déficience alimentaire en acides gras oméga-3 et troubles neuropsychiatriques

Dans nos sociétés occidentales, l'alimentation est très souvent appauvrie en acides gras essentiels de type oméga-3 que l'on trouve naturellement en grande quantité dans les poissons gras (saumon), les graines de chia, la noix ou encore le soja. Or, ce type de régime alimentaire déséquilibré est connu pour être un facteur de risque des troubles de la santé mentale comme la dépression ou le stress, surtout au moment de l'adolescence. Afin de mieux appréhender les mécanismes qui lient une alimentation déséquilibrée aux troubles mentaux, une équipe française a développé un modèle murin de carence en acides gras oméga-3, depuis l'adolescence jusqu'à l'âge adulte. Ceci a eu pour conséquences de diminuer les taux d'acides gras dans le cortex préfrontal (impliqué dans les fonctions cognitives complexes comme la prise de décision, le contrôle exécutif, le raisonnement) et aussi au niveau du noyau accumbens (impliqué dans la régulation de la récompense et des émotions), se traduisant à l'âge adulte, par des comportements de type anxieux et une diminution des fonctions cognitives.

Dans le but de développer des solutions thérapeutiques innovantes, les chercheurs ont démontré que l'on pouvait restaurer totalement les fonctions cérébrales de ces souris ainsi que leurs comportements émotionnel et cognitif. On peut en effet, soit amplifier la capacité du récepteur mGlu5 du glutamate au niveau des neurones pour rétablir les échanges ou inhiber la dégradation du principal endocannabinoïde naturel (l'endocannabinoïde-2-arachidonyleglycérol) qui contrôle la mémoire et la plasticité synaptique dans le cerveau.

Ces résultats indiquent et confirment, que la nutrition est un facteur environnemental essentiel qui influence les fonctions cérébrales et le comportement jusqu'à l'âge adulte, bien après la fin de la période périnatale. Ces travaux ont permis l'identification de facteurs de risque nutritionnels dans les maladies neuropsychiatriques et indiquent des voies thérapeutiques nouvelles pour prévenir les troubles comportementaux associés à la carence en acides gras oméga-3.

Source : Manduca A, Bara A, Larriou T, Lassalle O, Joffre C, Layé S, Manzoni OJ. Amplification of mGlu5-endocannabinoid signaling rescues behavioural and synaptic deficits in a mouse model of adolescent and adult dietary polyunsaturated fatty acid imbalance. *J Neurosci* 2017; 37(29): 6851–6868. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3516-1.2017

Santé & Société

10. Cannabis, alcool et accidents mortels de la circulation

L'objectif de cette publication portant sur les accidents mortels de la sécurité routière en France en 2011 est double :

- estimer le facteur de risque pour un conducteur, sous l'influence du cannabis ou de l'alcool, d'être responsable d'un accident mortel de la circulation routière ;
- comparer les résultats de 2011 à ceux obtenus lors de l'enquête « Stupéfiants et accidents mortels de la circulation » (SAM), menée sur le territoire national entre 2001 et 2003.

Au cours de l'année 2011, les procès-verbaux dressés à l'occasion de 2870 accidents mortels (parmi les 3622 accidents mortels de l'année) impliquant 4059 conducteurs ont fait l'objet d'une analyse détaillée incluant 300 paramètres qui ont été pris en compte et analysés. Les dosages d'alcool et des drogues illicites (cannabis, opiacés, cocaïne, amphétamines) ont été réalisés dans le sang des conducteurs. L'étude compare les résultats obtenus pour ces analyses, chez les conducteurs responsables de l'accident mortel (englobant trois niveaux de responsabilité : totale, plutôt, ou partagée) et chez ceux qui sont impliqués sans toutefois être considérés comme responsables (pas du tout ou plutôt pas).

Dans cette cohorte, la proportion de conducteurs sous l'influence de l'alcool est de 2,1 % et sous celle du cannabis de 3,4 %. Les sujets conduisant sous l'influence de l'alcool présentent 17,8 fois plus de risque d'être responsables d'un accident mortel. Avec une alcoolémie inférieure à 0,5 g %, la proportion d'accidents mortels qui pourrait être évités est estimée à 27,7 %. Les conducteurs sous l'influence du cannabis présentent un risque multiplié par 1,7. En l'absence de cannabis, la proportion d'accidents mortels qui pourrait être évitée est estimée à 4,2 %. De plus, un conducteur sur deux sous l'influence du cannabis était également alcoolisé. La présence simultanée d'alcool et de cannabis multiplie ce risque par 29,4.

Près de dix ans après l'étude SAM, la proportion de conducteurs, alcoolisés ou sous l'influence du cannabis, responsables d'un accident mortel de la circulation est restée la même, ainsi que la proportion des accidents mortels qui pourraient être évités, si les conducteurs avaient une alcoolémie inférieure à 0,5 g % ou n'avaient pas consommé de stupéfiant. Dans la mesure où le nombre global d'accidents mortels a considérablement diminué au cours de cette période (3 963 tués en 2011 contre 8 000 en 2002), le nombre de victimes attribuable à l'alcool et/ou au cannabis a diminué proportionnellement. Pour les auteurs de ce travail, l'alcool, responsable de 30 % des accidents mortels, demeure le problème majeur en matière de sécurité routière.

Source: Martin JL, Gadegbeku B, Wu D, Viallon V, Laumon B. Cannabis, alcohol and fatal road accidents. PLoS One. 2017 Nov 8; 12(11): e0187320. doi: 10.1371/journal.pone .0187320. eCollection 2017.

« Biotechs » dans le domaine de la santé

NANOBIOTIX & PHARMAENGINE

NANOBIOTIX est une société française développant de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement local du cancer.

Fin 2016, cette société annonçait le lancement, en Asie, d'un nouvel essai clinique de phase I/II dans les cancers de la tête et du cou, mené par PharmaEngine, son partenaire pour la région Asie — Pacifique, avec un premier patient traité en octobre 2016. Les principaux objectifs de l'étude sont de déterminer la dose optimale, la sécurité et les premiers signes d'efficacité de NBTXR3. Ce partenariat élargit le développement du produit phare de Nanobiotix.

Ce nouvel essai de PharmaEngine fait suite aux résultats positifs obtenus dans l'essai de phase I/II dans les cancers de la tête et du cou avec NBTXR3, résultats présentés en juillet 2015 et montrant une excellente sécurité et des signes préliminaires de réponse tumorale. Il s'adresse désormais à une large population de patients atteints de cancers de la tête et du cou. En effet, ce nouvel essai cible l'importante population des patients dans cette indication recevant de la chimiothérapie (cisplatine) plus la radiothérapie. Cette population s'ajoute à celle de l'essai mené par Nanobiotix en Europe, chez des patients atteints de cancers de la tête et du cou traités par radiothérapie seule et ne pouvant recevoir de chimiothérapie.

Le NBTXR3, est le produit NanoXray en tête de développement, NanoXray, étant une innovation qui repose sur le mode d'action physique des nanoparticules. Celles-ci, sous l'action de la radiothérapie, permettent de maximiser l'absorption des rayons X à l'intérieur des cellules cancéreuses afin de les détruire plus efficacement.

En septembre dernier, Nanobiotix a annoncé son intention de démarrer aux États-Unis son premier essai clinique avec NBTXR3 en combinaison avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (« *immune checkpoint inhibitors* »). Cet essai pourrait élargir le potentiel d'utilisation du produit NBTXR3 au traitement de maladies récurrentes et métastatiques.

Ces nanoparticules sont constituées d'un cœur inorganique d'oxyde de hafnium (HfO₂) cristallisé. Elles ont une taille moyenne de 50 nanomètres (environ 3 000 fois plus petit que le diamètre d'un cheveu), ce qui leur permet d'entrer dans les cellules cancéreuses pour générer leur efficacité. La caractéristique la plus importante de HfO₂ est sa densité électronique élevée permettant l'absorption d'énergie délivrée par les rayons X. Par ailleurs, HfO₂ est un nanomatériau inerte d'un point de vue biologique et chimique présentant un bon profil de sécurité comme l'ont montré les études précliniques et cliniques.

Sources : http://www.nanobiotix.com/_fr/nanoxray/

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 53 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Pierre Goullé et Frédéric Bonté.