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° 61

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. **L'Europe fait (beaucoup) mieux que les États-Unis pour réduire les inégalités de santé**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Le « régime méditerranéen » en prévention primaire des risques cardiovasculaires : oui ça marche ! (C)**
3. **Quand devient-on hypertendu aujourd'hui ? Une querelle de chiffres (C)**
4. **Éteindre l'addiction à la nicotine par la lumière (F)**
5. **Octréotide et diarrhée chronique de la neuropathie amyloïde (C)**
6. **Un nouveau médicament pour lutter contre la cécité des rivières ? (C)**
7. **Tumeurs résistantes aux inhibiteurs de PARP : une explication (C)**

Santé, Société & Environnement

8. **La plateforme « EU-JAV » (C)**

Les « Biotechs » dans le domaine de la santé

CARCIDIAG BIOTECH

Mise au point

1. L'Europe fait (beaucoup) mieux que les États-Unis pour réduire les inégalités de santé

Une augmentation de la mortalité de la population faiblement éduquée a été enregistrée aux États-Unis d'Amérique depuis les années 2000. Nommée « mortalité du désespoir », cette mortalité touche principalement la population blanche d'âge moyen et résulte non seulement de la surconsommation d'antalgiques opiacés, mais aussi de la pression économique affectant particulièrement cette catégorie sociale de la population. Dans un article publié dans la revue PNAS, J Mackenbach *et coll*. s'intéressent aux conséquences de la crise financière de 2008 en Europe sur la santé publique, crise qui s'est traduite dans beaucoup de pays de l'Union européenne par une augmentation du chômage, une récession économique et une pression fiscale plus importante. Cette étude a concerné les 27 états de l'Union européenne avec une attention particulière aux pays particulièrement touchés comme la Grèce, Chypre, l'Espagne, le Portugal et la République d'Irlande. Or, à la différence des États-Unis, la mortalité a diminué dans la plupart de ces pays au sein des catégories faiblement et hautement éduquées, et notamment en Espagne, l'un des pays les plus affectés par la crise. À noter que les taux de mortalité toutes causes confondues des pays de l'est de l'Europe ont des profils différents de ceux des pays de l'ouest : alors que la mortalité avait considérablement augmenté dans les pays de l'Est (notamment Hongrie, Lituanie et Estonie) au cours des décennies précédentes, celle-ci a commencé à diminuer. Dans les pays de l'ouest, la mortalité reste inchangée.

En conclusion, la crise financière n'a pas semblé avoir eu d'effet à court terme sur les inégalités de santé de la population de l'Ouest européen. Contrairement à la situation américaine, aucun pays européen n'a souffert d'une augmentation de mortalité après la période de crise. Globalement la santé des populations faiblement éduquées s'est améliorée en Europe et l'écart avec les populations hautement éduquées a même eu tendance à se réduire, indiquant que les pays européens ont réussi à maitriser l'aggravation des inégalités de santé de leur population à l'inverse des États-Unis d'Amérique.

Source : Mackenbach JP, Rubio Valverde J, Artnik B, Bopc M, Brønnum-Hansen H, Deboosere P, Trends in health inequalities in 27 European countries. PNAS 2018; 115(25): 6440–6445.

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Le « régime méditerranéen » en prévention primaire des risques cardiovasculaires : oui, ça marche !

Plusieurs études de cohortes observationnelles et un essai clinique de prévention secondaire ont déjà montré une association entre l'adhérence au « régime méditerranéen » (huile d'olive et noix) et la diminution du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. Or, dans l'étude PREMID publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), ce concept est maintenant étendu à la prévention primaire chez des personnes à haut risque cardiovasculaire, en complément de l'approche médicamenteuse.
Non seulement cette donnée est importante sur les plans clinique et thérapeutique, mais l'histoire de cette étude est aussi intéressante d'un point de vue méthodologique. En effet, les mêmes auteurs avaient publié en 2013, dans le même journal, les résultats d'un essai multicentrique randomisé en groupes parallèles, incluant 7 447 patients à risque cardiovasculaire élevé, mais sans maladie cardiovasculaire lors de l'inclusion. Trois régimes avaient été comparés : un régime méditerranéen additionné d'huile olive extra-vierge, un régime méditerranéen additionné de noix mélangées et un régime contrôle (conseils pour réduire les graisses alimentaires). Le critère principal d'évaluation était la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès par des causes cardiovasculaires). Après un suivi médian de 4,8 ans, l'essai avait été arrêté sur la base d'une analyse intermédiaire programmée et les résultats avaient été publiés dans le NEJM (2013). Or, après constatation de nombreux écarts de protocole (inclusion de certains participants sans randomisation, utilisation inappropriée de la randomisation sur un autre site, etc.), les auteurs avaient retiré leur publication du journal. Tenant compte de toutes les critiques formulées à l'époque, les auteurs ont repris complètement cette étude et ont retrouvé un résultat strictement identique à l'étude initiale, avec cette fois une analyse en intention de traitement, ce qui rend encore plus robustes leurs conclusions. En clair, l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs est plus faible parmi les patients affectés à un régime méditerranéen additionné d'huile d'olive extra-vierge ou de noix que celle des patients affectés à un régime allégé.

Ces résultats, qui font l'objet d'une nouvelle publication dans le NEJM de 2018, ont (ou auront) à n'en point douter des conséquences importantes en matière de prise en charge diététique des personnes à haut risque cardiovasculaire, mais cette fois en prévention primaire.

Source : Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MD, Corella D, Fernando Arós, et al. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. New Engl J Med 2018; 378(25): 2441–2442. doi: 10.1056/NEJMc1806491

3. Quand devient-on hypertendu aujourd'hui ? Une querelle de chiffres

C'est à s'y perdre. Pendant longtemps les Sociétés de cardiologie européenne et américaine fixaient dans leurs recommandations les limites à 140/90 mm Hg comme seuil pour le diagnostic de cette pathologie si répandue dans nos sociétés. Mais, en 2017, coup de tonnerre ! La Société américaine de cardiologie bouleversait la définition de cette pathologie en modifiant son diagnostic, puisqu'on n'était plus hypertendu à partir de 140/90 mm Hg, mais à partir de 130/80 mm Hg… soit près de la moitié de la population adulte des pays occidentaux ! Dernier rebondissement (du moins pour l'instant), les Européens sont revenus plus « conservateurs », voire sages, lors du dernier congrès de cardiologie à Munich, en août 2018, en revenant à l'ancienne définition, à savoir qu'on est hypertendu si la pression artérielle est supérieure à 140/90 mm Hg. Ces recommandations ont été publiées dans la revue *European Heart Journal*.

Le problème est de savoir qui a raison ou tort, de part et d'autre de l'Atlantique. Définir une pathologie par un chiffre seuil est par définition arbitraire, car il n'y aura jamais de vérité absolue en la matière. Toutefois les conséquences sont importantes puisque le médecin se base sur ces chiffres pour justifier, ou non, un traitement antihypertenseur… et, ceci le plus souvent à vie ! Dire que les patients ayant une pression artérielle entre 130/80 et 140/90 mm Hg sont des « préhypertendus » ne résout rien à la question, car la plupart de ces patients ne deviendront jamais hypertendus et leur prescrire un traitement ne fera que les exposer à des effets indésirables de ces médicaments, sans réel bénéfice clinique. À ce jour, aucun essai à large échelle n'a démontré l'efficacité d'un tel traitement antihypertenseur, à la fois sur le plan cardiovasculaire et rénal, pour cette population de malades dits préhypertendus.

Pour l'instant, on en reste donc là — entre nos deux continents — sachant quand même que, derrière cette querelle de chiffres, il y a des impacts médicaux, sociaux et financiers non négligeables qui concernent à la fois les patients, les médecins et les industriels du médicament.

Source: Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

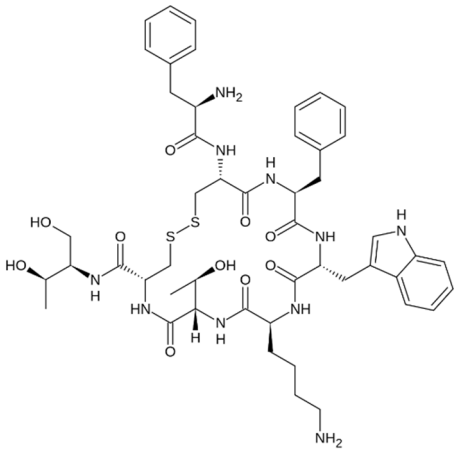
4. Éteindre l'addiction à la nicotine par la lumière

À ce jour, on ne sait toujours pas agir par des moyens pharmacologiques classiques sur l'addiction à la nicotine. Dans une étude publiée dans la revue eLIFE, des chercheurs de l'Inserm, du CNRS, de Sorbonne Université et de l'Institut Pasteur, en collaboration avec les Universités de New York et de Californie Berkeley ont réussi à contrôler l'activité des récepteurs de la nicotine, dans le cerveau de souris, en développant une stratégie de pharmacologie optogénétique permettant non seulement de bloquer avec la lumière l'activité de ces récepteurs, mais aussi de contrôler les effets addictifs de la nicotine.
Pour ce faire, ils ont modifié le récepteur nicotinique de l'acétylcholine de type β2 chez la souris, un récepteur particulièrement présent dans la zone tegmentale ventrale du circuit central de la récompense, afin de pouvoir y accrocher un nano-interrupteur chimique réagissant à la lumière. Sous l'effet de la lumière violette, l'interrupteur se replie en empêchant la nicotine de se fixer : le récepteur est « *off* ». Sous l'effet de la lumière verte, ou dans l'obscurité, l'interrupteur est déplié et va ainsi laisser la nicotine agir : le récepteur est « *on* ».
Lors d'une injection de nicotine, la libération de dopamine s'est trouvée réduite lorsque le nano-interrupteur est enclenché par la lumière violette, et a pu être restaurée rapidement sous lumière verte.
Les chercheurs ont aussi démontré qu'il était possible d'inhiber l'attrait pour la nicotine en enclenchant cet interrupteur. Reste à trouver la molécule qui pourra reproduire les effets de cet interrupteur pour lutter contre l'addiction à la nicotine.

Source : de Cuttoli RD, Mondolini S, Marti F, Lemoine D, Nguyen C, Naudé J, et al. Manipulating midbrain dopamine neurons and reward-related behaviors with light-controllable nicotinic acetylcholine receptors. eLIFE 2018; Sep 4; 7. pii: e37487. doi: 10.7554/eLife.37487

5. Octréotide et diarrhée chronique de la neuropathie amyloïde familiale

Des analogues de la somatostatine, dont l'octréotide, octapeptide mimant les effets de la somatostatine naturelle, sont connus pour être efficaces pour traiter la diarrhée chronique. Ces molécules sont déjà disponibles pour d'autres indications médicales, notamment dans le traitement des tumeurs neuroendocrines, les complications hémorragiques de l'hypertension portale et certains troubles endocriniens. Ils sont également utilisés hors AMM dans le traitement du syndrome de dumping sévère. Des chercheurs de l'hôpital Bicêtre (APHP) viennent de montrer que, chez des patients atteints de neuropathie amyloïde familiale, l'octréotide permettait d'interrompre la diarrhée chronique chez 9 des 14 patients atteints de cette maladie, après 6 mois de suivi. La diarrhée induite par cette maladie génétique évolutive rare est une diarrhée multifactorielle très invalidante qui implique des troubles de la sécrétion d'hormones digestives (dont la somatostatine) et des troubles de la motilité intestinale.



Octréotide

Source : Collins M, Pellat A, Antoni G, Agostini H, Labeyrie C, Adams D, Carbonnel F. Somatostatin analogues for refractory diarrhoea in familial amyloid polyneuropathy. Plos One, 2018, 13(8):e0201869. doi: 10.1371/journal.pone.0 201 869

6. Un nouveau médicament pour lutter contre la cécité des rivières ?

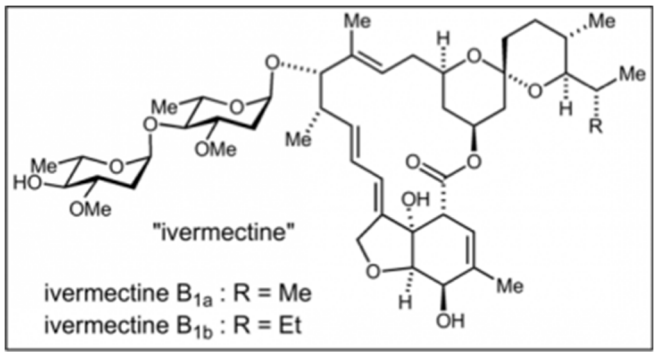
L'onchocercose est une maladie des yeux et de la peau causée par le ver filaire *Onchocerca volvulus, un nématode parasite*. Elle est transmise aux humains par la piqûre d'une petite mouche noire, une simulie, diptère nématocère de l'espèce *Simulium damnosum*. Ces mouches se reproduisent dans les cours d'eau agités, augmentant le risque de cécité chez les personnes vivant à proximité. Dans le corps humain, les vers adultes restent dans les nodules sous-cutanés, ce qui limite leur exposition au système immunitaire de l'hôte. Les microfilaires, en revanche, peuvent induire des réponses inflammatoires intenses, particulièrement au moment de leur mort. Les microfilaires en mourant libèrent des antigènes dérivés de *Wolbachia*, une bactérie vivant en endosymbiose avec le parasite, déclenchant des réactions immunitaires responsables de l'inflammation et de la morbidité associées. La sévérité de la maladie est directement proportionnelle au nombre de microfilaires morts et à l'intensité de la réponse inflammatoire qui en résulte.

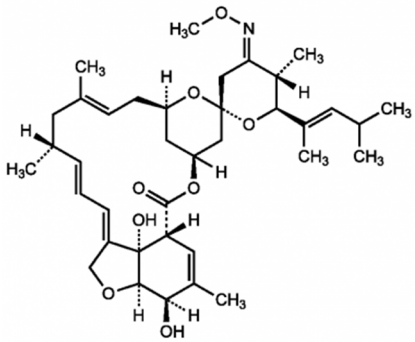
Le traitement de l'onchocercose est l'**ivermectine**. Il est nécessaire d'associer des corticoïdes au traitement pour limiter les réactions inflammatoires induites par la mort des microfilaires. La molécule paralyse les microfilaires et les empêche de provoquer des démangeaisons. En outre, alors que le médicament ne tue pas le ver adulte, il l'empêche de se reproduire. Il empêche donc la morbidité et la transmission. William C. Campbell (Irlande), Satoshi Ōmura (Japon) et Youyou Tou (Chine) ont obtenu le prix Nobel de Physiologie et de médecine, en 2015, pour leurs travaux sur l'ivermectine permettant un traitement de l'onchocercose, qui reste un problème de santé publique, majoritairement en Afrique, ainsi que de la filariose lymphatique.

L'ivermectine est une molécule apparentée aux avermectines (insecticides souvent utilisés à usage domestique comme appâts contre les fourmis) qui sont extraites de la bactérie *Streptomyces avermitilis*.

L'ivermectine a un effet toxique par son action sur le système nerveux et la fonction musculaire, elle agit en particulier en inhibant la neurotransmission. La molécule présente une affinité importante pour les canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés, avec pour conséquence la paralysie et la mort par atteinte neuromusculaire. Les mutations qui réduisent l'action de l'ivermectine sur les canaux chlorures confèrent une résistance à cette molécule.
Les études menées à l'Inra **[1]** ont démontré que la **moxidectine** possède des effets indésirables moindres comparés à ceux de l'ivermectine, ce qui pourrait encourager le développement de ce médicament en clinique humaine. Jusqu'à ce jour, la moxidectine est un médicament vétérinaire (lactone macrocyclique de seconde génération appartenant à la famille des milbémycines), actif contre un large éventail de parasites internes et externes.
Les travaux de Nicholas O. Opoku et coll. publiés récemment **[2]** confirment que la moxidectine, dont la structure est voisine de la partie aglycone de l'ivermectine (voir formules ci-dessous tirées du Dictionnaire AcadPharm), peut avoir un grand intérêt pour lutter contre l'onchocercose humaine.

Sources :
[1] Menez-Berlioz C, Sutra J-F, Prichard R, Lespine A. 2012. Relative Neurotoxicity of Ivermectin and Moxidectin in Mdr1ab (-/-) Mice and Effects on Mammalian GABA (A) Channel Activity. Plos Neglected Tropical Diseases 2012; 6(11): e1883. doi:10.1371/journal.pntd.0001883
[2] Opoku NO, Bakajika DK, Kanza EM, Howard H, Mambandu GL, Nyathirombo A, et al. Single dose moxidectin versus ivermectin for *Onchocerca volvulus* infection in Ghana, Liberia, and the Democratic Republic of the Congo: a randomised, controlled, double-blind phase 3 trial. The Lancet 2018; 392(10154): 1167–1278. doi:10.1016/S0140-6736(17)32844-1

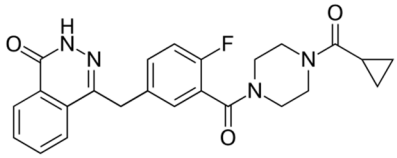




moxidectine

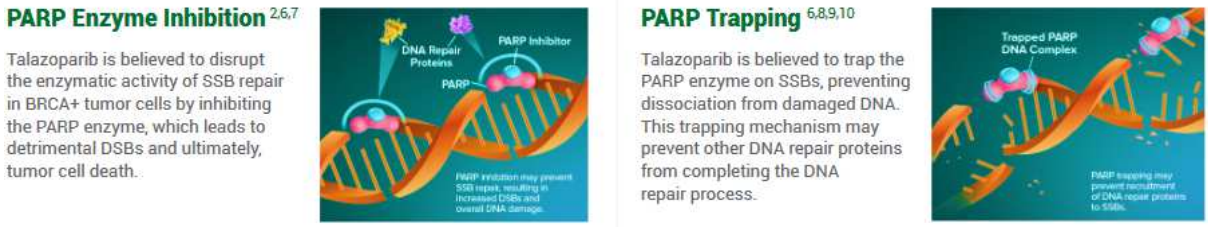
7. Tumeurs résistantes aux inhibiteurs de PARP : une explication.

Sous la direction du Pr Chris Lord, des chercheurs de l'Institute of Cancer Research (ICR) en Grande-Bretagne ont utilisé la technologie de réécriture génétique CRISPR-Cas9 pour expliquer le fait que certaines tumeurs sont résistantes aux inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) tels que l'olaparib et le talazoparib **[1]**. Cette résistance, qui se manifeste in *vitro*, *in vivo* et chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire, serait due à des mutations dans le gène *PARP1* qui empêche cette enzyme (réparatrice des lésions simple brin de l'ADN), d'être piégée par ces inhibiteurs lorsqu'elle se lie à l'ADN.



Olaparib

Les inhibiteurs de PARP agissent en effet au niveau de la réparation de l'ADN, plus particulièrement sur la recombinaison autologue. Ceci a conduit à les évaluer initialement chez des femmes ayant un cancer de l'ovaire avec mutation *BRCA*, un gène impliqué dans la réparation de l'ADN.
En janvier 2018, l'olaparib a été le premier inhibiteur de PARP à avoir obtenu une AMM européenne. Il est destiné aux patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et porteuses d'une mutation *BRCA*. Le talazoparib est un autre inhibiteur puissant de l'enzyme PARP qui a un double mécanisme d'action en inhibant non seulement l'enzyme PARP, mais aussi en piégeant cette même enzyme une fois liée à l'ADN, bloquant ainsi son action ultérieure.



Le talazoparib a fait l'objet récent d'un essai de phase 3 nommé EMBRACA, comparativement aux capécitabine, éribuline, gemcitabine ou vinorelbine, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé **[2]**. Cet essai a montré que ce composé réduit la progression de la tumeur et la mortalité d'un facteur de 46 % *versus* une chimiothérapie plus classique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé BRCA-positif.

Sources :
[1]. Pettitt SJ, Krastev DB, Brandsma I, Dréan A, Song F, et al. Nat Commun 2018; 9(1):18–49. doi: 10.1038/s41467-018-03917-2
[2]. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2018; 379(8): 753–763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905

Santé, Société & Environnement

8 La plateforme « EU-JAV »

Les vaccins sauvent 1 à 3 millions de vies chaque année. Et pourtant, depuis une dizaine d'années, un phénomène émergent d'hésitation vis-à-vis des vaccinations explique une couverture vaccinale insuffisante dans de nombreux pays européens pour des maladies infectieuses dont l'élimination est possible.
Alors que l'Europe enregistre un nombre record de cas de rougeole — trois fois plus de cas sur les six premiers mois de 2018 qu'en 2017 — pas moins de 20 pays représentés par leurs ministères de la Santé ou leurs instituts de Santé publique, des organismes de recherche, ou des universités se mobilisent pour lutter contre la réémergence de maladies évitables grâce aux vaccins. Cette mobilisation est soutenue par les grandes organisations internationales ou européennes : OMS, OCDE, ECDC, EMA, ainsi que de nombreuses parties prenantes représentant les professionnels de santé, la société civile et les fabricants de vaccins.
En capitalisant sur les initiatives déjà existantes, l'action conjointe sur la vaccination (JAV) a pour objectif de créer une plateforme commune entre États membres ou non de l'Union européenne pour renforcer les mécanismes de coopération, par exemple :
- des outils de partage des données numériques pour améliorer la précision de la surveillance épidémiologique de la couverture vaccinale ;
- des méthodes partagées de revues systématiques des essais cliniques pour évaluer l'efficacité et la tolérance des vaccins avant leur enregistrement ;
- un état des lieux actualisable des stocks et des besoins en vaccin de chaque pays pour prévenir les pénuries ;

- un dialogue renforcé entre toutes les parties prenantes pour établir des priorités en commun **et** harmoniser les stratégies de recherche et développement.
Et, enfin, **pour surmonter la crise de confiance envers les vaccinations,** un partage d'expériences avec les pays où la confiance demeure élevée ou a pu être rétablie, avec de bonnes pratiques pour la diffusion d'informations.
Cette action commune sera financée pendant 3 ans grâce à un budget total de 5,8 millions d'euros, dont 3,5 millions d'euros venant du Programme de Santé de l'Union européenne.

Contact : Geneviève Chêne, Coordinatrice de l'*European Joint Action on Vaccination* (EU-JAV) <genevieve.chene@inserm.fr>

« Biotechs » dans le domaine de la santé

CARCIDIAG BIOTECH

CARCIDIAG BIOTECH développe des kits de diagnostic précoce du cancer. Installée à Guéret dans la Creuse, cette MedTech s'appuie sur des recherches menées à l'Université de Limoges au sein du Laboratoire d'homéostasie cellulaire et pathologies (HCP), pour mettre au point un test pronostique qui est un indicateur précoce de l'agressivité du cancer du côlon.

Point de départ de ces travaux [1], la glycosylation concernant certaines protéines présentes à la surface de nos cellules. *« Il s'agit de l'agrégation de glucides sur une protéine. Ces sucres interviennent dans des mécanismes de reconnaissance et d'interactions cellulaires. Une modification de la glycosylation est observée dans certains types de cellules cancéreuses et participe au processus de dissémination des cellules tumorales. » « Les cellules cancéreuses étant caractérisées par leur prolifération anarchique, celle-ci peut-être liée à une activation anormale de récepteurs spécifiques à la surface des cellules, qui contrôlent la multiplication cellulaire. Or l'activation des récepteurs par les facteurs de croissance dépend également de leur état de glycosylation. »* Dans le cas du cancer colorectal, Marie-Odile Jauberteau et son équipe ont montré que certaines cellules tumorales, les cellules souches cancéreuses, présentent des modifications des profils de glycosylation qui leur sont spécifiques. Détecter ces cellules souches cancéreuses par la modification de leur profil de glycosylation serait donc un moyen de diagnostiquer et de caractériser un cancer très tôt.

Aux deux brevets initiaux issus des travaux du HCP, dont Carcidiag Biotech a la licence exclusive, se sont ajoutés quatre autres déposés par l'entreprise. Un kit de diagnostic du cancer colorectal est déjà au point. Des lots pilotes sont en cours de production pour les laboratoires de recherche et les essais cliniques. L'obtention du marquage CE, passage obligé pour la distribution dans l'Union européenne, est prévue courant octobre 2018. Des essais cliniques devraient démarrer à l'automne, à Gustave-Roussy (Villejuif), à l'hôpital européen Georges-Pompidou (Paris), et à l'Institut Paoli-Calmette (Marseille). La commercialisation du kit est envisagée fin 2019.

Carcidiag Biotech a été lauréate du Concours i-Lab 2017 du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Elle est en contact, entre autres, avec le groupe pharmaceutique AstraZeneca.

En juillet dernier, cette MedTech a levé plus de 1,5 million d'euros pour ses kits de diagnostic [2]**.**

Ces travaux pourraient répondre à la question, comment repérer les cellules souches cancéreuses, ce qui reste un casse-tête. *« Le premier grand objectif est de trouver des marqueurs fins de ces CSC pour les reconnaître facilement, les isoler, les caractériser et comprendre leurs mécanismes de fonctionnement,* expliquait, il n'y a pas si longtemps Daniel Birnbaum, biologiste au Centre de recherche en cancérologie de Marseille et spécialiste des tumeurs mammaires.

Sources :

1. La Recherche n° 540 octobre 2018.
2. https://carcidiag.com/la-societe.html

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 61 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Michel Guillon, Daniel Vasmant.