



Lettre de Veille Scientifique

du 28/05/2021

Numéro 83

L'Académie, une expertise scientifique au service de la santé publique

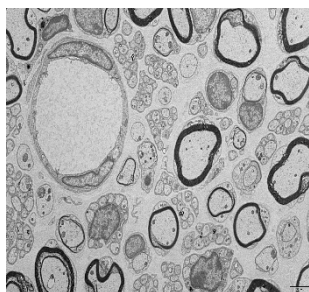
Santé publique - Médicaments - Produits de santé - Biologie - Santé et Environnement

Toute l'activité de l'Académie nationale de Pharmacie est accessible sur www.acadpharm.org

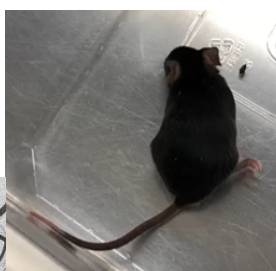
Actualité

ARN INTERFERANT : UN TRAITEMENT INNOVANT POUR LA MALADIE DE CHARCOT-MARIE TOOTH 1A

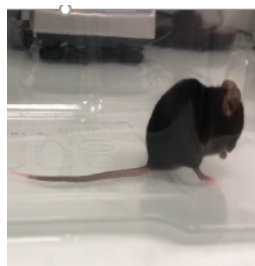
La maladie de Charcot-Marie Tooth 1A (CMT1A) est la maladie neurologique héréditaire la plus fréquente au monde. Elle est appelée aussi neuropathie sensitive et motrice pour la discerner de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) appelée aussi « maladie de Charcot ». CMT1A touche les nerfs périphériques et entraîne une paralysie progressive des jambes et des mains. Aucun traitement n'est aujourd'hui disponible pour lutter contre cette maladie due à la surexpression de la protéine PMP22, produite en quantité deux fois plus importante que la normale. L'équipe de Liliane Massade a réussi à normaliser l'expression de PMP22 chez des souris transgéniques CMT1A par un petit ARN interférant (pARNi, et siRNA en anglais pour *small interfering ribonucleic acid*). Les pARNi ont été stabilisés par le squalène (SQ), un lipide biocompatible et biodégradable classiquement utilisé en cosmétologie ou en pharmacologie. Le SQ forme des nanoparticules (NP) dans l'eau et protège les pARNi de la dégradation. Chez des souris transgéniques CMT1A, l'injection des NP pARNi PMP22-SQ permet la restitution complète et rapide de l'activité locomotrice et de la force des souris. Les pARNi pénètrent dans les nerfs périphériques, renforcent la couche de myéline autour de ces nerfs et normalisent la vitesse du signal nerveux. L'effet du traitement perdure trois semaines pour les formes graves et plus de dix semaines pour les formes plus légères de la maladie.



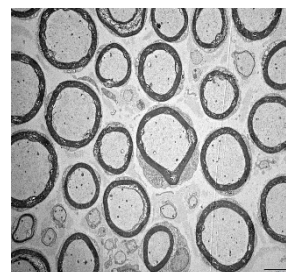
Décompaction de la gaine de myéline



Souris CMT1A avant traitement



Souris CMT1A après traitement



Recompactation de la gaine de myéline

de DOI: [10.1038/s42003-021-01839-2](https://doi.org/10.1038/s42003-021-01839-2)

Cette stratégie thérapeutique pour les neuropathies périphériques héréditaires, entièrement mise au point en France, constitue la preuve de concept d'une nouvelle médecine de précision fondée sur la normalisation par pARNi de l'expression d'un gène surexprimé. Elle reste à développer chez l'humain avec des études précliniques et cliniques.

En savoir plus ?

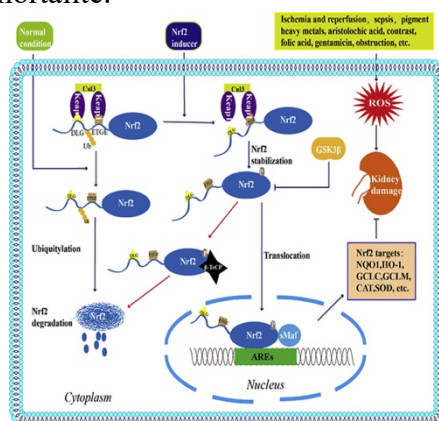
Boutary S, Caillaud M, El Madani M, Vallat J-M, Loisel-Duwattez J, Rouyer A *et al.* Squalenoyl siRNA PMP22 nanoparticles are effective in treating mouse models of Charcot-Marie-Tooth disease type 1 A. *Commun Biol* 2021 Mar 9; 4(1): 317. DOI: [10.1038/s42003-021-01839-2](https://doi.org/10.1038/s42003-021-01839-2)

Rédacteur/Contact : Patrick COUVREUR (patrick.couvreur@universite-paris-saclay.fr)

Coups de cœur

NEPHROPATHIES ET STRESS OXYDATIF : IMPLICATION DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION *NRF2*

Les atteintes sévères aux reins se traduisent par une diminution soudaine de la filtration glomérulaire dont l'hémodialyse est un traitement de choix. Une revue scientifique décrit le rôle du facteur de transcription Nrf2 (voies antioxydantes / gènes cytoprotecteurs) comme cible thérapeutique de différentes néphropathies qui sont des causes de haute morbidité et de mortalité.



de doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.025

Le stress oxydatif, dû à un dérèglement de la balance redox, se traduit par des modifications enzymatiques des lipides et des lipoprotéines circulants, une carbamylation des protéines et des phénomènes inflammatoires. L'activation de Nrf2 atténue les atteintes préreinales, améliore les atteintes rénales et la néphrotoxicité induite par des métaux lourds, des produits de contraste ou d'autres médicaments tels que la gentamycine et les atteintes post-rénales dues à des calculs ou des tumeurs. Une longue table précise les effets et les indications de nombreuses molécules naturelles ou de synthèse avec de précises références. Ce très utile travail de synthèse de la littérature est effectué par des équipes de trois instituts de Changchun en Chine.

En savoir plus ?

Wei W, Ma N, Fan X, Yu Q, Ci Xi. The role of Nrf2 in acute kidney injury: novel mechanisms and therapeutic approach. *Free Rad Biol Med* 2020; 158: 1–12.

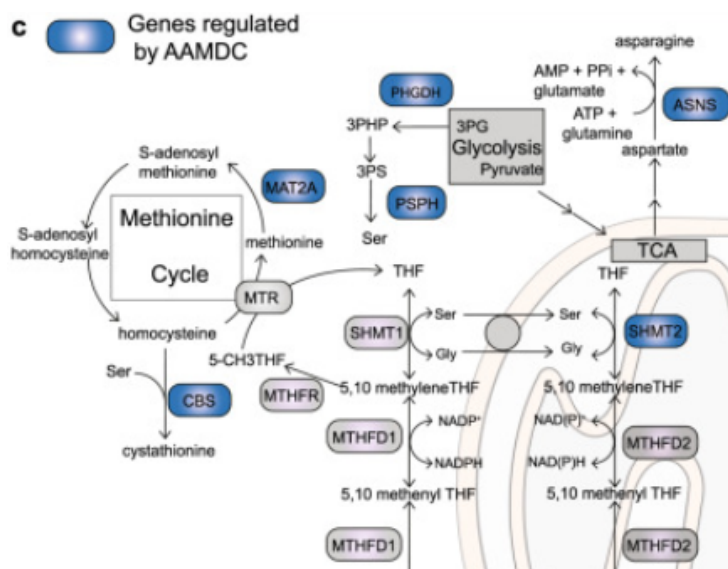
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.025>

Rédacteur/Contact : Frédéric BONTÉ (fredericbonte@research.lvmh-pc.com)

UN NOUVEAU GENE IMPLIQUE DANS CERTAINS CANCERS DU SEIN

Un gène entraînant un cancer du sein très agressif vient d'être identifié. Il s'agit du gène AAMDC qui joue un rôle très important à la survie de la tumeur. Il est responsable de cancer hormonodépendant, type de cancer qui se développe en réponse à l'exposition à certaines hormones, comme les œstrogènes ou la progestérone. Toutefois, selon des spécialistes, « *un petit pourcentage de patientes souffrent d'un cancer très agressif dont le pronostic est l'un des pires de tous les cancers, avec environ la moitié des femmes qui ne survivent pas à la maladie* ».

Des caractéristiques étonnantes, en effet, les cancers du sein hormonodépendants ont généralement de bonnes chances de survie, car ils répondent bien aux traitements anticancéreux hormonaux. Ici c'est l'inverse. Ces chercheurs de l'institut Harry Perkins à l'Université de Perth ont ainsi découvert un gène impliqué dans un type de cancer du sein particulièrement agressif et particulièrement mortel (*Nature Communications* du 26 mars 2021). Ils ont montré que ce gène régule l'expression de certains enzymes métaboliques impliqués dans les cycles du folate et de la méthionine, ainsi que dans le métabolisme des lipides. De plus, AAMDC contrôle la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR.



de <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22101-7>

Cette découverte est importante puisqu'après la détection de niveaux élevés de protéine AAMDC dans les cellules cancéreuses, il conviendra d'adapter le traitement, non plus en administrant un anticancéreux hormonal classique qui risque d'agir à contresens en faisant grossir la tumeur, mais en mettant au point des traitements qui bloquent l'action de la protéine AAMDC. Un espoir pour les patientes atteintes de ce type de cancer.

En savoir plus ?

Golden E, Rashwan R, Woodward EA, Sgro A, Wang E, Sorolla A, et al. The oncogene AAMDC links PI3K-AKT-mTOR signaling with metabolic reprogramming in estrogen receptor-positive breast cancer. *Nature Commun* 2021 ; 12(1): 1920. doi : 10.1038/s41467-021-22101-7

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET (c.monneret@orange.fr)

LA DENERVATION RENALE CHEZ LES PATIENTS HYPERTENDUS EN ECHEC THERAPEUTIQUE

En France, l'hypertension artérielle (HTA) touche environ 30 % de la population et malgré la disponibilité de nombreuses classes médicamenteuses, la maladie reste mal contrôlée chez plus de 45 % des patients. Dans cette optique, la dénervation rénale visant à interrompre l'activité électrique des nerfs efférents du système nerveux sympathique avait été proposée il y a quelques années, d'abord par voie chirurgicale et plus récemment par voie endovasculaire à l'aide d'un cathéter délivrant des ultrasons focalisés. Restait à en démontrer les effets bénéfiques dans un essai clinique multicentrique.



Dans le cadre d'un essai clinique international (Radiance II) dirigé par le Pr Michel Azzizi (Hôpital européen Georges-Pompidou à Paris), 136 patients ayant une HTA résistante à la combinaison de trois médicaments antihypertenseurs ont été randomisés en 2 groupes : l'un traité par dénervation rénale par ultrasons et l'autre par intervention « factice » consistant en une artériographie diagnostique. Ni les patients ni l'équipe médicale assurant le suivi ne connaissaient le groupe auquel les patients avaient été affectés par le tirage au sort (simple aveugle). Deux mois après l'intervention, il a été démontré une réduction significative de la pression artérielle dans le groupe « dénervé » (- 8 *versus* 3 mm Hg chez 67 % des patients). De plus, 38 % des patients non contrôlés par le traitement antihypertenseur à la randomisation ont vu leur pression artérielle normalisée deux mois après la dénervation rénale tout en conservant le même traitement médicamenteux. Les résultats de cette étude viennent d'être publiés dans la revue The Lancet.

Actuellement l'essai clinique se poursuit pour voir si ces effets bénéfiques de la dénervation rénale par ultrasons focalisés sont conservés à long terme (36 mois).

En savoir plus ?

Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. The Lancet, DOI : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00788-1)

Rédacteur/Contact : Alain BERDEAUX (aberdal@sfr.fr)

UNE INITIATIVE INNOVANTE DE COOPERATION INTERNATIONALE ENTRE AGENCES POUR ACCELERER LA DISPONIBILITE DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX : LE PROJET ORBIS

En juin 2019, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, *Food and Drug Administration*) a mis en place un projet de coopération « ORBIS » pour l'évaluation des dossiers d'Autorisation de mise sur le marché (AMM), afin d'accélérer l'enregistrement de médicaments innovants en oncologie (NEC ou NEB).

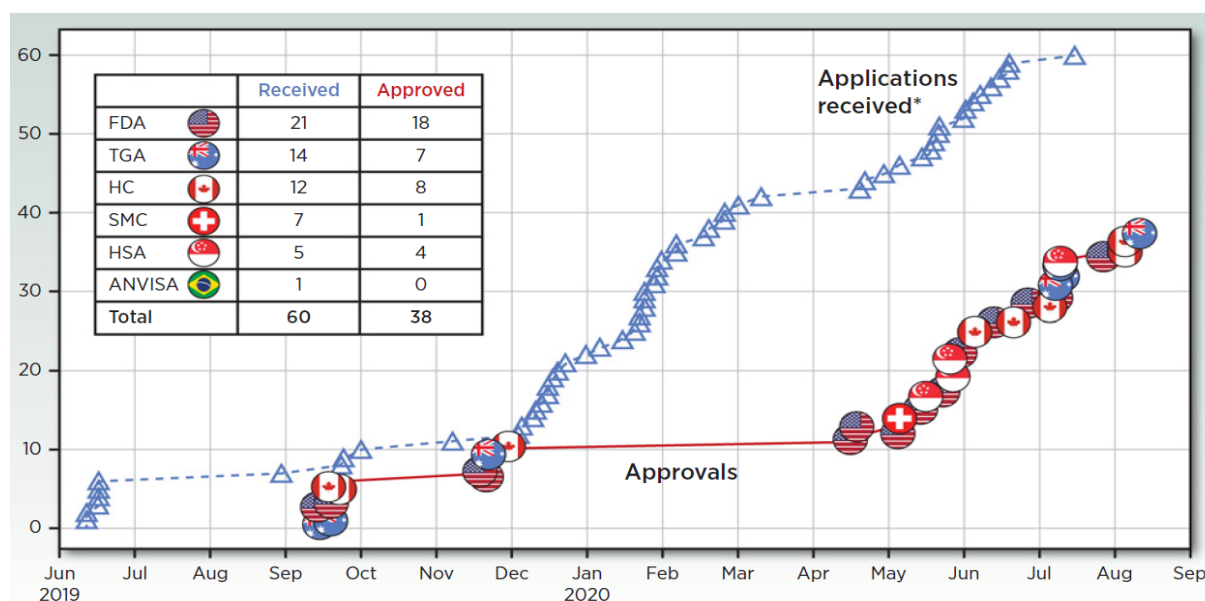
Les pays participants sont le Canada, l'Australie, la Suisse, Singapour, le Brésil. Le Royaume-Uni a indiqué qu'il se joindrait à l'initiative à la fin de la période de transition.

Trois types de procédures ORBIS sont possibles : type A en parallèle de l'évaluation par la FDA avec mise à disposition des rapports/analyses de la FDA et de nombreux contacts pour échanger sur les évaluations et les questions, type B qu'avec un décalage de moins de trois mois ou type C après la fin de procédure américaine et donc accès uniquement aux rapports d'évaluation. Chaque agence est bien sûr libre de sa décision finale.

La FDA choisit les produits sur la base des premiers résultats des études pivotales, les autres Agences ou le sponsor peuvent refuser notamment pour des raisons de disponibilité de ressources.

Le dossier est, bien sûr, en format eCTD en anglais avec un module 1 adapté aux exigences locales.

Au cours de la première année, 30 % des produits en oncologie avec une revue prioritaire (*priority review*) ont fait l'objet d'une procédure ORBIS. Soixante dossiers ont été examinés (cancer du poumon non à petites cellules, leucémies, cancers de l'endomètre et du sein), les procédures ont été rapides en moyenne 4,2 mois pour la FDA, 4,4 mois pour les pays ORBIS. Les procédures ORBIS se sont poursuivies en 2020 (voir Figure). Le bilan est jugé positif et les agences souhaitent poursuivre leur coopération en élargissant les domaines (thérapie génique, CAT, compagnon diagnostic).



FDA, Food and Drug Administration (United States); TGA, Therapeutic Goods Administration (Australia); HC, Health Canada; SMC, Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic) (Switzerland); HSA, Health Sciences Authority (Singapore); ANVISA, Brazilian Health Regulatory Agency.

de doi : 10.1158/1078-0432.CCR-20-3292.

En savoir plus ?

Angelo de Claro R, Spillman D, Tesh Hotaki L, Shum M, Mouawad LS, et al. Project Orbis: Global Collaborative Review Program. Clin Cancer Res. 2020 Dec 15; 26(24): 6412–6416. doi : 10.1158/1078-0432.CCR-20-3292.

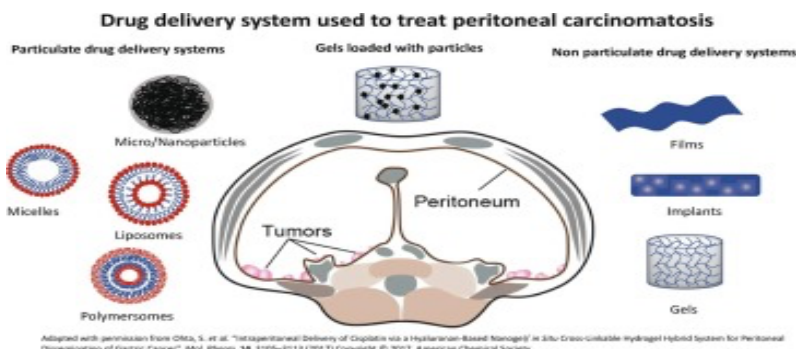
Rédacteur/Contact : Patricia MAILLÈRE (patricia.maillere@servier.com)

Mise au point

DES FORMES GALENIQUES A LIBERATION PROLONGEE POUR PREVENIR LES METASTASES PERITONEALES

Le péritoine représente un site fréquent de métastases, particulièrement pour des cancers digestifs ou ovariens. Or, le pronostic des patients affectés de telles métastases est sombre et la durée de survie médiane réduite avec le traitement conventionnel, une chimiothérapie systémique à base de fluorouracil (5-FU), ou encore par cytoréduction chirurgicale avec chimiohyperthermie intrapéritonéale (HIPEC) ou chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée (PIPAC).

L'absorption de substances actives par voie intrapéritonéale, passant par les vaisseaux lymphatiques, puis la circulation veineuse par le canal lymphatique thoracique, dépend de la vitesse de dissolution de la molécule, de celle des particules en suspension dans la cavité et de leur taille, d'où l'intérêt d'administrer de tels médicaments sous forme à libération prolongée.



Une équipe hospitalo-universitaire parisienne présente une revue des principaux systèmes de délivrance (DDS) par voie intrapéritonéale, chargés d'anticancéreux (5-FU, paclitaxel, cisplatine, doxorubicine), ayant fait l'objet d'études sur des modèles animaux (souris) ou pour certains d'entre eux chez l'homme : microparticules à base de polymères polylactiques - polyglycoliques, Pluronic®, ou gélatine, nanoparticules à base de Crémophor EL® ou de Pluronic F127®, liposomes, micelles, polymersomes (vésicules formées de copolymères amphiphiles), ou non particulaires : implants à base de PLGA, films, hydrogels à base de gélatine, poloxamères, polyorganophosphazène, dérivés de la caprolactone, chitosane.

L'équipe présentant ce travail a développé des associations de poloxamères et d'alginate, formant un thermogel à partir de 25 °C biocompatible et non toxique testé sur un modèle murin avec du 5-FU et de l'oxaliplatine, donnant des résultats probants. De tels gels peuvent être également vecteurs de particules.

Après ces essais prometteurs, il semble opportun de promouvoir des essais cliniques avec ces formes à libération prolongée pour traiter ou prévenir le développement de métastases péritonéales.

En savoir plus ?

Roy P, Mignet N, Pocard M, Boudy V. Drug delivery systems to prevent peritoneal metastasis after surgery of digestive or ovarian carcinoma. A review. Int J Pharm 2021; 592: 120041 (14 pp.)

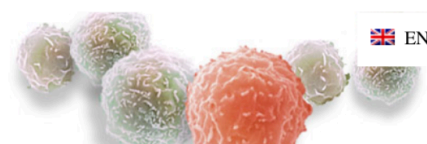
<http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120041>

Rédacteur/Contact : Jean-Claude CHAUMEIL (jcchaumeil@gmail.com)

Jeune Pousse

CELLPROTHERA

CELLPROTHERA
DISCOVERY CELL CULTURE TRANSPLANT



Cette jeune pousse mulhousienne, pionnière de la thérapie régénératrice cardiaque, a été créée en 2008 par le Pr Philippe HENON — fondateur également de l'Institut de recherche en hématologie et transplantation (IRHT, à Mulhouse). Les premières études ont été publiées en 2009. [1]

Cellprothera a entrepris des essais cliniques dans le but de valider son projet de réparation des cœurs endommagés par un infarctus. Le traitement est basé sur l'utilisation des cellules souches périphériques CD34⁺ du patient (autologues), qui font l'objet d'une expansion à l'aide de l'automate de cultures cellulaires StemXpand. Le prototype de cet automate a été conçu en juin 2009 en même temps que les kits à usage unique StemPack® et le milieu de culture StemFeed®. Les tests de validation de la fabrication du greffon dénommé ProtheraCytes® (EMA, juin 2013). Cet automate est maintenant implanté à Nantes, Massy, Toulouse, Montpellier, Bordeaux, Newcastle, Édimbourg, Leeds, Singapour (filiale).

Le greffon préparé par l'automate StemXpand est ensuite conditionné en seringues pour être réinjecté, par un cardiologue interventionnel, dans la zone lésée du myocarde. Le processus entre le prélèvement des cellules souches périphériques CD34⁺ et l'injection dans le myocarde est de dix jours.

Une amélioration progressive de la fonction cardiaque a alors été observée dès le 3^e mois. Deux ans plus tard, les résultats ont montré un taux d'amélioration moyen de 64 % de la fraction d'éjection par rapport aux valeurs préopératoires, atteignant jusqu'à 73 % après 48 mois. Ils n'ont jamais nécessité la moindre réhospitalisation depuis l'injection du greffon cellulaire, et cela avec plus de 14 ans de recul pour le patient le plus ancien. Ces résultats cliniques sont confortés par tépographie [2] montrant une véritable régénération tissulaire et vasculaire de la zone nécrosée du myocarde. Tous les patients ont aujourd'hui retrouvé une fonction cardiaque quasi normale compatible avec une vie active, sans recourir à un traitement lourd.

En savoir plus ?

Pasquet S, Sovalat H, Hénon P, Bischoff N, Arkam Y, Ojeda-Urbe M, Bouar RI, Rimelen V, Brink I, Dallemand R, Monassier JP. Long-term benefit of intracardiac delivery of autologous granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized blood CD34+ cells containing cardiac progenitors on regional heart structure and function after myocardial infarct. *Cytherapy*. 2009; 11(8): 1002–15. doi : [10.3109/14653240903164963](https://doi.org/10.3109/14653240903164963)

Note : [2] Définition de la tépographie : image de répartition dans l'organisme des radionucléides émetteurs de positons ; technique permettant d'obtenir cette image (Journal officiel de la République française du 3 juin 2003) — en anglais : *positron emission tomography* (PET).

Rédacteur/Contact : Alain GOUYETTE (alain.gouyette@gmail.com)

VALNEVA

Valneva est une société de biotechnologies franco-autrichienne spécialisée dans les vaccins et les anticorps. Rappelons qu'en 2016, Valneva a signé un accord de R&D avec GlaxoSmithKline (GSK) pour le développement de vaccins contre la grippe et un contrat de 42 millions de dollars avec le Département de la Défense américaine pour la fourniture de son vaccin contre l'encéphalite japonaise IXIARO®. (cf *Lettre n° 37*).



- A son actif VLA15, actuellement le seul candidat vaccin en développement clinique contre la maladie de Lyme (nouvel essai de Phase 2 en cours visant à accélérer le développement pédiatrique) ;
- VLA1553, seul programme vaccinal contre le chikungunya actuellement en Phase 3 dans le monde ;
- Impliquée dans la lutte contre la COVID-19, Valneva devrait livrer son vaccin VAL2001 en priorité au Royaume-Uni à l'automne 2021. Fin avril 2021, faute d'accord avec la Commission européenne, Valneva a décidé de privilégier des négociations pays par pays pour fournir son candidat vaccin contre la COVID-19 ;
- Valneva représente le seul acteur européen à développer un vaccin à base de virus inactivé avec un adjuvant, qui sera produit dans son usine en Ecosse. VLA2001 est composé du SRAS-CoV-2, cultivé sur cellules Vero puis concentré et « tué » par action d'un agent chimique, la β -propiolactone, puis purifié. A la suite des essais effectués chez l'animal, c'est une association de deux adjuvants, l'hydroxyde d'aluminium et le CpG 1018, qui a été choisie. Cette association a permis d'obtenir le meilleur taux d'anticorps neutralisants et d'orienter la réponse immune vers une composante cellulaire Th1, plus protectrice.
- Dernière nouvelle : Valneva va participer à la première étude mondiale pour une vaccination de rappel contre la COVID-19 au Royaume-Uni.

En savoir plus ?

<https://www.usinenouvelle.com/article/vaccin-anti-covid-19-le-coup-de-poker-de-valneva-et-la-reponse-de-la-france>

<https://valneva.com/research-development/covid-19-vla2001/?lang=fr>

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET (c.monneret@orange.fr)

StemInov

Méconnu et dépourvu de traitement spécifique, le choc septique constitue une affection létale dans 40 % des cas et, même, la première cause de mortalité dans les blocs de réanimation. En 2017, une thésarde de l'université de Lorraine a démontré l'efficacité, sur la souris et le cochon, d'un biotraitement élaboré à partir de cellules-souches mésenchymateuses.



Deux ans plus tard, l'ingénieur Julie Hutin et un professeur de la Faculté de Pharmacie de Nancy, Danièle Bensoussan, ont créé StemInov pour développer la solution WhartSep, qui utilise des cellules-souches extraites des substances gélatineuses entourant les vaisseaux du cordon ombilical pour atténuer le choc septique.

La jeune pousse prévoyait le lancement, début 2020, de premiers essais cliniques en réanimation. Saturant les urgences, la COVID-19 a, dans un premier temps, perturbé ce programme. Mais, les propriétés des cellules mésenchymateuses, qui migrent spontanément vers les organes lésés, limitent l'inflammation et régulent la réponse de l'organisme, n'ont pas tardé à intéresser les soignants dans le traitement des défaillances pulmonaires liées à la COVID-19.

Deux essais, en double aveugle, dont les résultats ne sont pas encore publiés, se sont déroulés en novembre 2020 sur deux groupes atteints de formes sévères de COVID-19. Depuis, StemInov a levé près d'un million d'euros auprès de Finovam Gestion afin de poursuivre le développement clinique de WhartSep et sécuriser son approvisionnement. « *Un biomédicament est plus difficile à produire qu'une synthèse chimique et son passage à l'échelle industrielle est plus complexe* », rappelle Julie Hutin. Un ingénieur en bioproduction a été recruté pour amplifier les cultures des cellules-souches qui seront conditionnées en poches congelées, facilement utilisables en cas d'urgence.

Une nouvelle phase d'essais est prévue sur une centaine de patients. Si les résultats sont concluants, une deuxième levée de fonds est envisagée début 2022 pour lancer une étude internationale, dernière phase avant la commercialisation.

En savoir plus ?

Voisin C., Cauchois G., Reppel L., Laroye C., Louarn L., Schenowitz C., et al. Are the immune properties of mesenchymal stem cells from Wharton's Jelly maintained during chondrogenic differentiation?

J Clin Med. 2020 Feb; 9(2): 423. doi: [10.3390/jcm9020423](https://doi.org/10.3390/jcm9020423)

Rédacteur/Contact : Christine CAPDEVILLE-ATKINSON (christine.atkinson@univ-lorraine.fr)