



# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE 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° 73

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 « jeunes pousses » 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.*

*Dans le texte, les **mots en gras et vert** sont définis dans le Dictionnaire des sciences pharmacologiques et biologiques ([dictionnaire.acdpharm.org](http://dictionnaire.acdpharm.org))*

## SOMMAIRE

### Mise au point

1. **Microbiote : autisme, épilepsie et myélinisation du cerveau (4/5)**

### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **La « socio-esthétique » : vous connaissez ? (C)**
3. **Comment vaincre les résistances médicamenteuses dans le cancer ? (F)**
4. **L'AN3661 : un candidat médicament de la cryptosporidiose et maladies apparentées (P)**

### Milasen, une nouvelle source de réflexion pour la santé

5. **De la médecine personnalisée à la médecine individualisée : un médicament pour un seul patient.**

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

VALBIOTIS

## Mises au point

### 1. Microbiote : autisme, épilepsie et myélinisation du cerveau (4/5)

#### A. Microbiote et Autism

L'**autisme** est une pathologie neuropsychiatrique dont on connaît très peu de choses quant à son étiologie et à sa physiopathologie. Les recherches génétiques sont très difficiles, car les gènes potentiellement incriminés ne peuvent pas être étudiés par les méthodes conventionnelles. Il s'agit de la région qui code le domaine protéique Olduvai (DUF1220). Plusieurs équipes travaillent pour tenter de décrypter ces séquences, mais avec peu de résultats pour le moment... ce qui décourage aussi d'autres équipes de s'y intéresser.

Depuis quelques années, plusieurs études ont cependant montré une altération qualitative et quantitative du **microbiote** intestinal dans les cas d'autisme, renforçant l'idée d'un rôle important de la **dysbiose** et de l'inflammation qui lui est liée.

Une étude récente fait le bilan de toutes les analyses publiées (sélectionnées selon des critères stricts) et fait apparaître des résultats surprenants par rapport à ceux vus précédemment. Il n'apparaît pas clairement une dualité Firmicutes (anti-inflammatoires) *versus* Bacteroidetes (proinflammatoires). En effet, sont constamment diminués les genres *Bifidobacterium* (Actinobacteria proinflammatoire), *Blautia*, *Dialister*, *Prevotella*, *Veillonella*, et *Turicibacter* (Firmicutes anti-inflammatoire). À l'inverse, sont constamment augmentés les genres *Lactobacillus* et *Clostridium* (Firmicutes anti-inflammatoires), *Bacteroides* et *Desulfovibrio* (pro-inflammatoires).

L'analyse de ces résultats doit être prise avec précaution du fait des possibles modulations du microbiote en fonction des métabolites et/ou des toxines, élaborés par le microbiote lui-même, de l'état de la crise et de l'existence dans l'autisme de comorbidités (à la fois désordres gastro-intestinaux et pathologie psychiatrique : **entérocolite** autistique). En tout état de cause, la dysbiose intestinale est capable de perturber la communication cerveau – intestin – microbiote aboutissant aux troubles autistiques.

Il n'y a pas de traitement spécifique de cette maladie pour le moment, mais prendre pour cible la dysbiose se révélerait être une nouvelle orientation thérapeutique via les transferts de flore ou les psychobiotiques.

Sources:

Ding HT, Taur Y, Walkup JT. Gut microbiota and autism: Key concepts and findings. *J Autism Dev Disord* 2017; 47(2): 480–9  
Mangiola F, Ianiro G, Fransceschi F, Fagioli S, Gasparrini G, Gasparrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016; 22(1): 361–8

Davis JM, Heft I, Scherer SW, Sikela JMA. Third Linear Association Between Olduvai (DUF1220) Copy Number and Severity of the Classic Symptoms of Inherited Autism. *Am J Psychiatry*. 2019 Feb 15; appiaj201818080993.

doi: [10.1176/appi.ajp.2018.18080993](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18080993)

Liu F, Li J, Zheng H, Peng Q, Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2019; 9(1): 43.

Pulikkan J, Mazumder A, Grace T. Role of the gut microbiome in autism spectrum disorders. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1118: 253–69.

#### B. Microbiote et épilepsie

Le mécanisme pathologique primaire de l'**épilepsie** provient du déséquilibre entre l'activité inhibitrice du **GABA** (acide  $\gamma$ -amino-butyrique) et l'activité excitatrice du glutamate. Ce sont donc les neurotransmissions GABAergique et glutamatergique qui sont les cibles les plus importantes pour le traitement de l'épilepsie. Pour contrer l'effet excitateur du glutamate, il convient donc de favoriser la production du GABA, ce que cherchent à faire les principaux médicaments antiépileptiques. Mais, nous avons vu précédemment que la forte production microbienne de GABA allait de pair avec la dépression. Il y a donc là un point à éclaircir !

Face à la résistance au traitement des épilepsies sévères, il a été fait appel à un régime alimentaire particulier : le régime cétonique. C'est un régime riche en graisses, équilibré en protéines, et faiblement dosé en hydrates de carbone. Il a donné de bons résultats chez les enfants en réduisant le nombre d'attaques et, comme il s'agit d'un régime alimentaire, les chercheurs se sont penchés sur le microbiote intestinal pour essayer de connaître le mécanisme en cause. Les travaux qui viennent d'être publiés montrent qu'il n'y a pas de différences significatives concernant la biodiversité, mais qu'il existe des différences dans la composition du microbiote, à la fois taxonomiques et

fonctionnelles. C'est ainsi qu'on observe une diminution significative des *Bifidobacteria* ainsi que de *Dialister* et *Eubacterium rectale*. À l'inverse une augmentation d'*Escheria coli* a été mise en évidence.

Pour l'instant, aucune conclusion concernant le mécanisme ne peut être donnée. D'autres essais doivent être menés pour savoir si ces modifications du microbiote sont nécessaires pour expliquer l'effet thérapeutique de ce régime.

Sources :

Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, Yu L, Zhang L, Wang Y. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res* 2018; 145: 163–168.

Lindfeldt M, Eng A, Darban H, Bjerkner A, Zetterström CK, Allander T, Andersson B, Borenstein E, Dahlin M, Prast-Nielsen S. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2019; 23; 5:5. doi: 10.1038/s41522-018-0073-2. eCollection 2019

Zeng X, Hu K, Chen L, Zhou L, Luo W, Li C, Zong W, Chen S, Gao Q, Zeng G, Jiang D, Li X, Zhou H, Ouyang DS. The Effects of Ginsenoside Compound K Against Epilepsy by Enhancing the  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1020. doi: 10.3389/fphar.2018.01020

Spinelli E, Blackford R. Gut Microbiota, the Ketogenic Diet and Epilepsy. *Pediatr Neurol Briefs*. 2018; 32: 10. doi: 10.15844/pedneurbriefs-32-10

## C. Microbiote et myélinisation du cerveau

Une équipe de l'université de Cork a découvert que le microbiote était nécessaire à la souris pour réguler les gènes de la maturation des fibres nerveuses du cortex préfrontal, région clé du cerveau pour les fonctions cognitives supérieures. Le microbiote devient donc une cible thérapeutique potentielle pour les troubles psychiatriques impliquant ce fonctionnement. Ceci représente un espoir dans la sclérose en plaques où les défenses immunitaires s'en prennent aux cellules chargées de la myélinisation du cerveau.

Source :

Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ, Clarke G, Cryan JF. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016; 6:e774. doi: 10.1038/tp.2016.42

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 2. La « socio-esthétique » : vous connaissez ?

La socio-esthétique est la pratique portant sur l'esthétique à destination de personnes fragilisées, particulièrement par la maladie, l'hospitalisation, le handicap, la désocialisation, le grand âge, l'incarcération ou la grande précarité. Cette prise en charge débute avec la chirurgie esthétique, la notion d'asepsie et la réparation des visages détruits par la Première Guerre mondiale, les « gueules cassées ». En 1962, un centre hospitalier de psychiatrie de San Francisco accueille la première socio-esthéticienne. Le point 42 du premier Plan cancer (2003 - 2007) souligne la nécessité d'accroître les possibilités pour les patients de bénéficier de soins de support, en particulier prise en compte de la douleur et du soutien psychologique et social.

Soigner l'estime de soi est important en milieu psychiatrique où l'on est passé de l'asile du XIX<sup>e</sup> siècle aux pratiques soignantes inclusives et citoyennes d'aujourd'hui. Quel est le rôle des cosmétiques dans ces approches ? Le camouflage cosmétique est une intervention importante qui diminue le poids psychosocial de patients atteints de troubles cutanés. Il peut aussi renforcer l'identité en surmontant des complexes. Le vert camoufle les rougeurs (couperose, érythrose), le jaune camoufle le bleuté (les cernes, les ecchymoses), le corail neutralise l'hyperpigmentation, taches brunes, mélasma et cicatrices. Soigner son apparence a une fonction sociale. Généralement à l'âge adulte, on a l'âge que l'on se donne. En oncologie, on a noté que le cosmétique induit une meilleure observance des traitements, un confort et une qualité de vie plus satisfaisante. C'est pour cela que des lignes de cosmétiques spécialisés « post-cancer » ont vu le jour.

Le premier congrès de socio-esthétique s'est tenu le 1<sup>er</sup> octobre 2019, à Nantes.

### 3. Comment vaincre les résistances médicamenteuses dans le cancer ?

En se basant sur des études cliniques et sur une description la plus exhaustive possible des déterminants impliqués dans les résistances aux cancers, les auteurs présentent un cadre permettant une aide à la décision dans les choix thérapeutiques à appliquer. Les rôles de divers paramètres sont revus en détail, tels que la cinétique de croissance

tumorale, l'hétérogénéité tumorale, les barrières physiques, le système immunitaire et le microenvironnement, la pression thérapeutique, les nouvelles mutations induites...

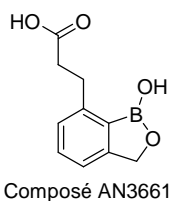
Les auteurs proposent quatre voies à suivre : détecter le cancer le plus en amont possible (ADN circulants), agir en profondeur rapidement par des administrations localisées et ciblées (**immunoconjugués**), suivre et adapter le traitement en temps réel aux réponses, cartographier les dépendances (criblage de létalités synthétiques basées sur la technique **CRISPR-Cas9**) pour envisager de nouvelles associations thérapeutiques. Une belle mise au point argumentée à lire attentivement.

Source : Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. Nature 2019; 575(7782): 299–309. doi: [10.1038/s41586-019-1730-1](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1)

#### 4. L'AN3661 : un candidat médicament de la cryptosporidiose et maladies apparentées.

La cryptosporidiose, maladie diarrhéique causée par un parasite microscopique, *Cryptosporidium*, se développe dans l'intestin de nombreux mammifères, notamment dans celui de l'homme. Ce parasite intestinal se propage principalement par la contamination d'eau de consommation ou de baignade, où il peut survivre plusieurs jours dans les eaux chlorées, ou encore par le contact avec des animaux infectés. Chez l'Homme, il provoque des diarrhées aiguës, parfois fatales chez les populations les plus vulnérables comme l'enfant en bas âge souffrant de malnutrition ou les patients immunodéprimés. Les moyens thérapeutiques sont actuellement très limités et dans certains cas inefficaces pour éliminer ce parasite.

Des chercheurs de l'Inserm et de l'INRA regroupés au sein des équipes de Mohamed-Ali Hakimi (Institute for Advanced Biosciences – Inserm U 1209/CNRS UMR 5309/UGA) et de Fabrice Laurent viennent de publier la découverte d'un candidat-médicament, appelé AN3661, qui réduit drastiquement l'infection de *Cryptosporidium*, mais également celle de *Toxoplasma*, le parasite responsable de la toxoplasmose. En résolvant la structure tridimensionnelle de la cible (CPSF3) de cette molécule, AN3661 se lie au cœur de l'enzyme CPSF3 et empêche ainsi la maturation des ARN messagers, un processus essentiel à la survie du parasite. Des essais précliniques en modèle murin montrent une efficacité remarquable *in vivo* avec des traitements de l'infection en dose unique chez des souris ou des souris immunodéprimées.



Structure chimique de l'acide 3— (1-hydroxy-3H-2,1-benzoxaborol-7-yl)propanoïque

Cette découverte majeure ouvre la voie vers de nouvelles stratégies et innovations thérapeutiques pour lutter contre la cryptosporidiose, mais aussi les autres infections apparentées comme la **toxoplasmose** ou le **paludisme**.

Source : Swale C, Bougdour A, Gnahoui-David A, Tottey J, Georgeault S, Laurent F, et al. Metal-Captured Inhibition of pre-mRNA Processing Activity by CPSF3 controls very efficiently *Cryptosporidium* Infection. Science Translational Medicine, 2019, <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aax7161>

#### Le milasen, une nouvelle source de réflexion pour la santé

##### 5. De la médecine personnalisée à la médecine individualisée : un médicament pour un seul patient

Le milasen est un **oligonucléotide**, devenu un nouveau médicament personnalisé pour une enfant de 8 ans, Mila Makovec, souffrant d'une maladie neurodégénérative, la lipofuscinose céroïde 7 (CLN7), une forme très grave de la maladie de Batten. Cette maladie, fatale à court terme, s'est exprimée chez cette jeune fille dès l'âge de 3 ans avec l'apparition progressive d'une cécité totale, d'une incapacité motrice rapidement évolutive, d'une atonie musculaire majeure et de convulsions quotidiennes (jusqu'à 30 épisodes de plus d'une minute chacun par jours). À six ans, Mila devait être alimentée par gastrotomie et n'était plus capable de prononcer de paroles compréhensibles. Aucun traitement n'était capable de ralentir la progression inéluctable de cette maladie.

Le docteur TW Yu et son équipe du Boston Children's Hospital ont alors pensé pouvoir élaborer un nouveau traitement sous la forme d'un oligonucléotide antisens (OAS, en français, ou ASO pour *AntiSense Oligonucleotide*). Le cas de Mila était déroutant, car la maladie de Batten est récessive, et seule une copie du gène était anormale chez la jeune fille.

Un séquençage complet du génome et des analyses de séquençage d'ARN et de PCR inverse ont été entrepris pour trouver une éventuelle seconde mutation et des anomalies d'épissage expliquant le phénotype de la maladie. La découverte d'une anomalie d'**épissage** au niveau de l'exon 6 du gène CLN7 a permis de prédire un défaut de translation de synthèse protéique expliquant la pathologie.

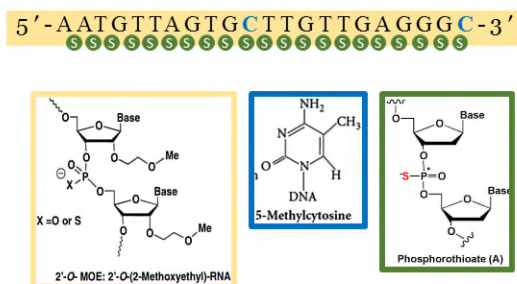
Le Dr Yu a alors pensé qu'un OAS (de conception semblable au **nusinersen**) serait capable de corriger cette anomalie d'épissage et de restaurer l'expression du gène CLN7. Le milasen est constitué de 22 nucléotides et il est actif à des concentrations nanomolaires. Après l'analyse des fibroblastes provenant de la patiente qui montraient les altérations caractéristiques des dysfonctions lysosomales, celles-ci ont été corrigées par l'administration *in vitro* de milasen, prouvant la répercussion fonctionnelle de la correction du dysfonctionnement génique. L'analyse de la séquence nucléotidique donnait aussi une probabilité faible de liaison sur d'autres parties du génome.

En raison de la gravité du pronostic clinique, une demande spéciale a été déposée auprès de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) sous forme d'une « *Expanded Access Investigational New Drug Application* ». Dix-huit grammes de milasen furent fabriqués et formulés. Après des études précliniques minimales chez la souris (dose unique et doses multiples) pour obtenir des indicateurs translationnels de toxicité, l'étude clinique a débuté un mois après le début des études de toxicologie animale. Le milasen a été administré par voie intrathécale avec une dose d'entrée fixée à 3,5 mg, augmentée à 7 mg, puis par paliers croissants de 7 mg, toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 42 mg. Ce dernier palier a été suivi de deux doses de charge espacées d'une dizaine de jours, elles-mêmes suivies d'une dose d'entretien tous les 3 mois. Au cours de la première année de traitement, aucun effet indésirable n'a été observé ; la pharmacocinétique a montré une exposition proportionnelle à la dose administrée avec une faible exposition périphérique. Les indices neurologiques et neuropsychologiques qui s'étaient globalement dégradés au cours des 100 jours précédents l'initiation du traitement se sont d'abord stabilisés au cours des 3 premiers mois avant de s'améliorer partiellement au cours des 9 mois suivants. Le résultat le plus spectaculaire a été obtenu avec la réduction des épisodes de convulsions dont la fréquence et la durée ont diminué de plus de 50 % (le temps cumulé de convulsions a diminué de 80 %).

Le milasen reste un médicament « d'investigation » qui ne peut être donné à d'autres patients que cette jeune fille. Cette étude montre néanmoins la faisabilité d'une médecine génomique individualisée dans un délai relativement court malgré des problèmes éthiques importants, une analyse compliquée de chaque cas (exceptionnellement grave) et des risques majeurs encourus. Enfin, cette étude n'a été possible que par le truchement du financement de la fondation « *Mila's Miracle* » qui a récolté 3 millions de dollars. Cette fondation dont la mère de Mila est à l'origine et le Dr Yu n'ont pas souhaité dévoiler le montant consacré à cette étude.

La limite de cette approche n'est pas uniquement scientifique, mais aussi opérationnelle : qui peut mettre en place un essai clinique pour un (ou quelques) patient(s) ? Comment les Autorités réglementaires peuvent-elles ajuster leur attitude face aux demandes pressantes des groupes de patients ? Sachant qu'il existe environ 7 000 maladies rares dont 90 % n'ont pas de traitements spécifiquement autorisés et qu'il y a au moins 28 OAS en essais cliniques. L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) a entamé des discussions (qui ne seront pas divulguées) avec des avocats de patients, le Dr Yu et la mère de Mila, pour réfléchir aux adaptations réglementaires nécessaires pour répondre, dans des délais très courts, à ce type de situation (moins d'un an entre le premier contact avec le patient et son traitement).

## Milasen



Structure oligonucléotidique du milasen

Source : Kim J, Hu C, El Achkar CM, Black LE, Douville J, et al. Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1644 – 1652. [doi:10.1056/NEJMoa1813279](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813279)



## Biotechs » dans le domaine de la santé

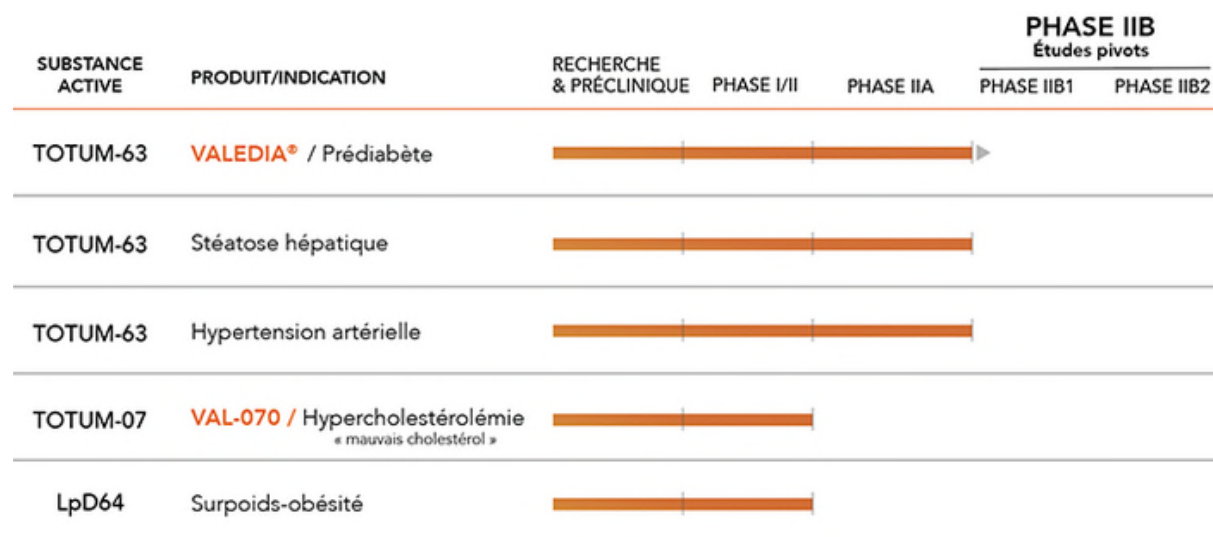
### VALBIOTIS

VALBIOTIS est une entreprise de R&D engagée dans l'innovation scientifique pour la prévention et la lutte contre les maladies métaboliques. Créée en 2014, Valbiotis a une approche innovante qui ambitionne de révolutionner la santé par le développement d'une nouvelle classe de produits visant à réduire le risque de pathologies métaboliques majeures, « en se basant sur une approche multi-cibles permise par l'utilisation du végétal. » dixit !

Sachant qu'à l'image du diabète de type 2 les maladies métaboliques sont des pathologies chroniques complexes, leur physiopathologie ne se résumerait pas au dysfonctionnement d'un seul tissu ou d'un récepteur particulier. L'apparition du diabète de type 2, par exemple, implique un dysfonctionnement du foie, du pancréas, du tissu adipeux et des muscles squelettiques. Des travaux récents ont aussi confirmé le lien avec une modification de la composition du microbiote intestinal.

Afin de prévenir l'apparition de ces maladies, Valbiotis propose de développer des produits qui agissent simultanément sur différentes cibles physiologiques d'intérêt. Ce mode d'action multi-cibles ou pléiotropique potentialiserait les effets cliniques sur le métabolisme.

Le pipe-line de la société comprend actuellement 4 produits, premiers de nouvelles classes thérapeutiques (« *first-in-class* ») pour la réduction du risque des maladies métaboliques. À titre d'exemple, TOTUM-63 (VALEDIA®) est un mélange de 5 extraits de plantes qui agissent en synergie.



Note : en phytothérapie, la notion de totum peut être définie comme l'ensemble des constituants de la plante, c'est-à-dire toutes les substances naturelles contenues dans la plante. Le totum peut contenir plusieurs centaines de constituants chimiques différents agissant en synergie.

Source : Congrès annuel de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) v TOTUM-63 differentially alters incretin and hormonal responses to glucose stimulation in high fat-fed mice. <https://www.valbiotis.com/app/uploads/2019/09/2019-08-30-Poster-EASD-2019.pdf>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 73 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Pierre Bourlioux, Frédéric Bonté, Jean-Michel Guillon.