



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° 74

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.acadpharm.org)*

SOMMAIRE

Mise au point

1. **Microbiote : relation entre microbiote et médicaments psychotropes (5/5)**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Du nouveau dans la lutte contre la sarcopénie (P)**
3. **Les bactéries aquatiques, une nouvelle source d'antibiotiques ? (P)**
4. **Les lysosomes — nouvelles cibles thérapeutiques (F)**

Pour information

5. **Une révision des bonnes pratiques de préparation**

Santé & Environnement

6. **Polluants atmosphériques et cycle menstruel (C)**
7. **Deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens**

Les « Biotechs » dans le domaine de la santé

ALZPROTECT

Mises au point

1. Microbiote : relation entre microbiote et médicaments psychotropes (5/5)

A. Microbiote et médicaments psychotropes

Cette relation est à double sens : d'une part, le **microbiote** intestinal peut modifier les effets des médicaments ingérés et, d'autre part, le médicament peut modifier le microbiote intestinal. Il n'y a pratiquement pas de travaux sur ce sujet, en dehors de deux d'entre eux publiés par l'équipe de Cork, et de celle qui concerne la diminution de l'activité thérapeutique de la **lévodopa**. En effet, certaines bactéries peuvent produire des tyrosine-décarboxylases qui empêchent la formation de dopamine à partir de la lévodopa.

Sources:

Cussotto S, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets. *Psychopharmacol. (Berl)*. 2019, Feb 26. doi: [10.1007/s00213-019-5185-8](https://doi.org/10.1007/s00213-019-5185-8)

Cussotto S, Strain CR, Fouhy F, Strain RG, Peterson VL, Clarke G, Stanton C, et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacol (Berl)* 2018. doi: [10.1007/s00213-018-5006-5](https://doi.org/10.1007/s00213-018-5006-5)

van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, Sahar El Aidy. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2019; 10(1): 310. doi: [10.1038/s41467-019-08294-y](https://doi.org/10.1038/s41467-019-08294-y)

B. Les « psychobiotiques »

Deux points importants au départ :

- d'une part, le rôle joué par le microbiote intestinal en cas de **dysbiose** sur l'axe microbiote – intestin – cerveau est maintenant bien reconnu ; et,
- d'autre part, certaines bactéries du microbiote doivent jouer un rôle dans la restitution du microbiote initial.

Cela a pour conséquences la recherche de bactéries capables de rétablir l'**homéostasie** intestinale et donc neurologique. Des bactéries de ce type existent depuis de nombreuses années, avec plus ou moins d'efficacité : ce sont les « **probiotiques** » qui dans leur grande majorité appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Ce qui est important à savoir réside dans le fait que les propriétés de ces probiotiques sont souche-dépendantes et qu'il existe des variations d'activité au sein du genre bactérien considéré. C'est donc dans cette voie que de nouvelles recherches se sont orientées pour trouver ce qu'on appelle aujourd'hui des « psychobiotiques ».

Le rôle du microbiote intestinal sur l'axe microbiote – cerveau a été mis en évidence, pour la première fois, par une équipe japonaise qui a montré que les souris axéniques (donc dépourvues de microbiote) sont beaucoup plus stressées que les souris sauvages, qu'elles « suractivent » l'axe du stress hypothalamo-hypophyso-surrénalien et que l'implantation d'un microbiote conventionnel, chez ces souris, normalise leur phénotype. On pouvait donc penser qu'il y avait dans le microbiote intestinal une (ou plusieurs) souche(s) bactérienne(s) responsable(s) de cette réversion, d'où l'étude d'un traitement par les probiotiques chez l'homme.

Dès 2008, un essai clinique randomisé, en double aveugle, contre **placebo** chez l'homme sain a comparé l'effet de l'administration de deux souches bactériennes, *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum*, par rapport à un groupe recevant un placebo. Les résultats montraient une réduction significative du stress et de l'anxiété dans le groupe « probiotique ». Cet essai a été répété, plus tard, par une équipe australienne : il ne montrait plus de différences. Cependant, point important, les souches bactériennes n'étaient pas les mêmes. Quelques années plus tard, un groupe de chercheurs a pu observer pour la première fois en IRM fonctionnelle que la consommation de lait fermenté, pendant 30 jours (*versus* placebo) chez des volontaires sains, modifiait l'activité des régions cérébrales qui contrôlent la gestion centrale des émotions et des sensations.

Une étude portant sur l'ingestion de *Lactobacillus rhamnosus* à des souris axéniques montrait un lien entre la régulation du comportement émotionnel et l'expression du récepteur **GABA**.

En étudiant le **métagénome** intestinal de souris, avant et après avoir été soumises à différents stress, une équipe américaine a pu montrer que le microbiote intestinal des souris stressées révélait un déficit significatif d'une souche (non précisée dans l'article) de *Lactobacillus* et que l'ajout de cette souche à l'alimentation permettait de retrouver un comportement normal. Ils ont alors recherché quel mécanisme pouvait être impliqué et quelles modifications sanguines étaient survenues. C'est ainsi qu'ils ont constaté que la kynurénine (métabolite associé à la dépression) était significativement augmentée en absence de la souche de probiotique. Le mécanisme serait le suivant : une augmentation d'une enzyme métabolique du tractus digestif, appelée IDO11, qui transforme le tryptophane en kynurénine, métabolite important dans la dépression.

Cette voie vient d'être explorée chez l'homme, dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo utilisant une souche de *Lactobacillus plantarum* 299v, montrant une diminution de la kynurénine sanguine et une amélioration des fonctions cognitives.

Comme l'activité des probiotiques dans ce domaine commence à prendre de l'importance, il est donc nécessaire de bien choisir la souche de probiotiques et d'en faire l'évaluation à l'aide d'essais cliniques en double aveugle, randomisés contre placebo.

Sources :

Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 817: 221–39.

Yunes RA Poluektova EU, Dyachkova MS, Klimina KM, Kovtun AS, Averina OV, et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe* 2016; 42: 197–204.

Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry* 2013; 74: 720–726.

Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004; 558 (Pt 1): 263–275.

Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutr Res* 2008; 28(1): 1–5.

Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord* 2018; 228: 13–19.

Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, Szulc A. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinol* 2019; 100: 213–222.

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Du nouveau dans la lutte contre la sarcopénie

Le muscle strié squelettique est l'organe qui dépense la plus grande quantité d'énergie pour assurer les fonctions vitales (battements du cœur, respiration, motricité...) et il représente environ 40 % de la masse corporelle totale. La masse musculaire peut varier en fonction de changements environnementaux, augmenter (**hypertrophie**) comme avec l'entraînement musculaire ou diminuer (**atrophie**) comme au cours d'une immobilisation prolongée, un endommagement des nerfs, dans un contexte pathologique ou au cours du vieillissement. Dans ce dernier cas, la perte de la masse et de la force des muscles peut entraîner invalidité et dépendance : c'est ce qu'on appelle la « **sarcopénie** ». En comparant des muscles jeunes et vieillissants dans un modèle murin, des chercheurs du Centre de recherche en myologie (Sorbonne Université – Inserm), de l'Institut de Myologie, sont parvenus à identifier une protéine, la CaVβ1E, qui est à l'origine de l'activation du facteur de croissance – différenciation de type 5 (GDF5, pour *growth/différenciation factor 5*). Ce mécanisme permet de prévenir la sarcopénie en maintenant la masse et la force musculaire des souris âgées. L'équipe a identifié la protéine CaVβ1E chez l'homme (hCaVβ1E) et a montré que son expression est corrélée à la perte de la masse musculaire des sujets âgés. Publiée dans *Science Translational Medicine*, cette étude ouvre un nouveau champ dans le développement de stratégies thérapeutiques permettant le maintien de la masse, de la force, et de la qualité du muscle, au cours du vieillissement.

Source :

Traoré M, Gentil C, Benedetto C, Hogrel JY, De la Grange P, Cadot B, et al. An embryonic CaVβ1 isoform connects voltage sensing to muscle mass maintenance via GDF5 signaling in adult mouse. *Sci Transl Med* 2019; 11 (517). pii: eaaw1131. doi: [10.1126/scitranslmed.aaw1131](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw1131)

3. Les bactéries aquatiques, une nouvelle source d'antibiotiques ?

Une équipe internationale dont celle de l'Université Friedrich Schiller, en Allemagne, est parvenue à isoler et à cultiver des planctomycètes (ou *Planctomycetes*), un phylum de bactéries aquatiques, provenant de plusieurs mers et océans du globe. Parmi ces échantillons, 65 nouvelles espèces ont été identifiées. On estime que seulement 1 % des bactéries de l'environnement sont cultivables en laboratoire, les 99 % autres échappent totalement aux analyses. Pourtant, ces souches à la génétique complexe peuvent potentiellement produire des antibiotiques encore inconnus. En obtenant des isolats purs, les scientifiques allemands ont pu étudier le potentiel antimicrobien des planctomycètes.

En laboratoire, ils ont réussi à créer des cultures pures de 79 nouveaux planctomycètes. Ensemble, ces cultures pures représentent 31 nouveaux genres et 65 nouvelles espèces. Les résultats de ces analyses montrent que les planctomycètes nouvellement obtenus ont un mode de vie extraordinairement complexe et ont le potentiel de produire de nouveaux antibiotiques.

Pour savoir si les planctomycètes seraient capables de synthétiser des molécules antibactériennes, les chercheurs ont procédé à des analyses bio-informatiques. Leurs résultats, publiés dans la revue *Nature Microbiology* [1] montrent que ces bactéries ont des voies de signalisation très élaborées. Elles vivent dans un milieu hostile, très compétitif, que ce soit pour l'accès à la nourriture ou la colonisation de nouveaux habitats. Dans ces conditions, la production de molécules antibactériennes est presque indispensable à leur survie. Les planctomycètes seraient donc bien une source de molécules antibiotiques. De plus, ces travaux montrent que les bactéries de l'environnement, que l'on pensait non cultivables *in vitro*, peuvent l'être.

Ce travail fait suite à une étude réalisée par certains de ces auteurs, en 2016, qui avait confirmé la capacité des *Planctomycetes* à produire des composés antimicrobiens, stimulant de la sorte des recherches en ce domaine. [2] Des extraits aqueux et non aqueux de *Planctomycetes* avaient été évalués pour leur activité antibiotique vis-à-vis d'*Escherichia coli*, *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, et d'un isolat clinique de *Candida albicans*.

Sources :

1. Wiegand S, et al. Cultivation and functional characterization of 79 planctomycetes uncovers their unique biology. *Nat Microbiol* 2019. doi: [10.1038/s41564-019-0588-1](https://doi.org/10.1038/s41564-019-0588-1)
2. Graça AP, Calisto R, Lage OM. Planctomycetes as a novel source of bioactive molecules. *Front Microbiol* 2016 ; 7: 1241. doi.org/10.3389/fmicb.2016.01241

4. Les lysosomes — nouvelles cibles thérapeutiques

Sylviane Muller, Srinivasa Bonam et Fengjuan Wang (Unité de Strasbourg) ont rédigé une revue intitulée « *Lysosomes as a therapeutic target* » dans la revue *Nature Reviews Drug Discovery* [1]. Les lysosomes sont des organites intracellulaires vésiculaires de quelques centaines de nanomètres de diamètre, avec une seule membrane qui appartient au système endomembranaire caractérisé par la présence d'une pompe à protons, qui conserve dans ce compartiment un pH acide de 4 à 5. Il est caractérisé également par des protéines solubles (environ une cinquantaine d'hydrolases acides : lipases, glycosidases, protéases et nucléases, phosphatases et sulfatases) majoritaires, des glycoprotéines transmembranaires enzymatiques (phosphatases acides) et des glycoprotéines transmembranaires non enzymatiques. Ces enzymes dégradent toutes les familles de molécules biologiques comme des acides gras, des glycérols, des nucléosides, des acides aminés, des oses et dérivés phosphates... Les produits ou métabolites ainsi obtenus (petites molécules) servent à la nutrition de la cellule.

De nombreuses maladies sont liées à ces enzymes, pour la plupart causées par des mutations touchant les lipases et les glycosidases. En revanche, on commence seulement à connaître quelques maladies liées aux protéases et aux nucléases. Du fait de l'existence de nombreux déficits spécifiques, les maladies de surcharge sont habituellement regroupées biochimiquement, selon le métabolite accumulé. Les sous-groupes comprennent les mucopolysaccharidoses, les (sphingo)lipidoses [maladies de Gaucher, de Fabry, de Krabbe, de Niemann-Pick, de Pompe, de Tay-Sachs, de Wolman...], les mucolipidoses, *etc.*

Les lysosomes étant également à la croisée de plusieurs voies de signalisation cellulaire, certaines pathologies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, dermatomyosite et psoriasis, arthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique...) ou neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington) sont susceptibles d'être liées aux dysfonctionnements de ces lysosomes. Depuis plusieurs années, des enzymothérapies de substitution ont été utilisées : imiglucérase (maladie de Gaucher), agalsidase (maladie de Fabry), alfa alglucosidase (maladie de Pompe), sébélipase alfa (maladie de Wolman)... Aujourd'hui, de nombreuses petites molécules sont sur le marché ou en développement pour moduler pharmacologiquement les fonctions lysosomales altérées : l'éliglustat (maladie de Gaucher de type 1), le miglustat (maladie de Niemann-Pick de type C), le migalastat (maladie de Fabry). La revue liste les molécules qui sont en phases précliniques (inhibitrices de cathepsine, de l'acidification lysosomale, de la v-ATPase, modulatrices de canaux ioniques, *etc.*) et des brevets enregistrés, dans ces domaines. La bibliographie cite 336 publications.

Voir (dans dictionnaire.acadpharm.org) : **Lysosome ; Hydrolase ; Lipase ; Glycosidase ; Phosphatase ; Mucopolysaccharidose ; Sphingolipidose ; Gaucher (maladie de) ; Fabry (maladie de) ; Krabbe (maladie de) ; Niemann-Pick (maladie de) ; Pompe (maladie de) ; Tay-Sachs (maladie de) ; Wolman (maladie de) ; Lupus ; Psoriasis ; Sclérose ; Alzheimer (maladie d') ; Parkinson (maladie de) ; Huntington (maladie de) ; Imiglucérase ; Agalsidase ; Alfa alglucosidase ; Sébélipase alfa ; Éliglustat ; Miglustat ; Migalastat ; Cathepsine.**

Source : Bonam SR, Wang F, Muller S. Lysosomes as a therapeutic target. *Nature Reviews | Drug Discovery* 2019; 18: 923–948. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0036-1>

Pour information

5. Une révision des bonnes pratiques de préparation

Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution d'une préparation en fonction des critères de faisabilité clinique, pharmaceutique ou technique. Il doit analyser la préparation tant sur le plan réglementaire, thérapeutique, que de la sécurité sanitaire et assurer sa pharmacovigilance. Le premier texte, commun, pharmacies d'officine, **pharmacie (PUI)** des établissements de santé publics et privés a été publié en 2007. Le projet actuel, en enquête publique, vise à actualiser le texte, à intégrer l'analyse de risque, à préciser les contrôles nécessaires et adaptés à chaque préparation, à mieux définir la responsabilité au niveau de la sous-traitance et à proposer un outil pour faciliter les audits et les inspections. Cette révision s'articule autour de 9 chapitres (système qualité pharmaceutique, personnel, locaux et matériels, documentation, préparation, contrôle, activités externalisées : activité de sous-traitance, réclamation et rappel de préparations, auto-inspection). Quatre lignes directrices devraient être proposées : préparations de médicaments stériles (seules disponibles pour instant), préparations de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé du personnel et pour l'environnement, préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris les préparations de médicaments expérimentaux et, enfin, les préparations des médicaments radiopharmaceutiques. Depuis 2007, le contexte a évolué, ces activités (**Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019** relatif aux PUI) sont classées comme à risque. La maîtrise et l'optimisation de la qualité, la protection des manipulateurs et de l'environnement et la minimisation des coûts (médicaments onéreux, biothérapies...) sont des enjeux de santé publique.

Source :

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Consultation-publique-Revision-des-bonnes-pratiques-preparation>

Santé & Environnement

6. Polluants atmosphériques et cycle menstruel

Si les effets de la pollution atmosphérique sur la mortalité et la fonction cardiovasculaire sont bien caractérisés, très peu d'études ont été consacrées à l'impact de la pollution sur l'activité ovarienne et les différentes phases du cycle menstruel. Seuls les effets sur la croissance du fœtus et le risque de prééclampsie ont fait l'objet d'études.

Pour répondre à cette question, une équipe de l'Institut pour l'avancée des biosciences (Inserm – CNRS – Université Grenoble Alpes) s'est intéressée aux potentiels effets à court terme d'une exposition récente aux **polluants** atmosphériques sur la durée des deux phases, folliculaire et lutéale, du cycle menstruel. Cent-quatre-vingt-quatre femmes n'utilisant pas de contraception hormonale ont accepté de recueillir de l'urine tous les uns ou deux jours, durant un cycle complet. Des dosages hormonaux ont ensuite permis d'évaluer le jour correspondant à l'ovulation et de quantifier la durée de la phase folliculaire et de la phase lutéale. Les niveaux de pollution (particules fines ou PM₁₀ et dioxyde d'azote) à l'adresse du domicile de ces femmes ont été estimés et moyennés durant les 30 jours précédant le cycle, via les informations fournies par le réseau des stations de mesure permanentes et un modèle national.

Les chercheurs ont observé que chaque augmentation de 10 µg/m³ de la concentration en particules fines (PM₁₀) dans l'air, sur la période de 30 jours avant le cycle considéré, était associée à une augmentation de durée de la phase folliculaire d'environ 0,7 jour. En revanche, aucune variation nette de la durée de la phase lutéale ou de la durée totale du cycle n'a été constatée. Selon Rémy Slama qui a coordonné l'étude : « *ces résultats sont cohérents avec les données plus fondamentales suggérant que la pollution atmosphérique peut perturber l'axe qui contrôle le cycle menstruel, et les hormones de stress comme le cortisol, qui peuvent l'influencer.* »

Source : Giorgis-Allemanda L, Thalabard JC, Rosettae L, Sirouxa V, Bouyerf J, Slama R. Can atmospheric pollutants influence menstrual cycle function? Environmental Pollution. doi.org/10.1016/j.envpol.2019

7. Deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

Mmes Elisabeth Borne, ministre de la Transition écologique et solidaire, Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé et M. Adrien Taquet, secrétaire d'État auprès de la ministre des Solidarités et de la Santé, ont présenté la 2^e stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, le mardi 3 septembre 2019 [1]. L'objectif est de réduire au maximum la contamination de l'environnement et l'exposition de la population à ces substances qui se retrouvent dans de nombreux objets de la vie courante. Cette seconde stratégie se déclinera autour de trois objectifs prioritaires :

- former et informer, pour que chacun puisse agir en connaissance de cause ;
- protéger l'environnement et la population, car agir sur les écosystèmes, c'est aussi agir pour préserver notre santé ;
- améliorer les connaissances, en poursuivant notamment les travaux de recherche.

Concernant les produits de santé et les cosmétiques, l'ANSM et l'Anses renforceront leur coopération et se verront confier la mission conjointe de dresser le bilan des substances qui peuvent présenter des propriétés de perturbation endocrinienne pour l'homme et l'environnement, dans les cosmétiques, les dispositifs médicaux et les médicaments.

Ainsi dès 2020, une liste de **perturbateurs endocriniens** sera publiée et partagée avec nos partenaires européens, et une campagne d'information grand public sera lancée afin de sensibiliser sur les risques liés à l'utilisation de certains produits chimiques.

L'Agence française pour la biodiversité a d'ores et déjà rendu public, en juin 2019, un appel à projets de recherche pour mieux comprendre les effets des perturbateurs endocriniens sur la biodiversité.

Pour la première fois, une étude a mesuré la présence des perturbateurs endocriniens dans l'organisme des enfants et des adultes, auprès d'un large échantillon. L'étude ESTEBAN montre effectivement l'imprégnation de la population française par des contaminants organiques [2]. Si ces premiers résultats soulignent une large imprégnation de la population française et un niveau d'imprégnation des enfants globalement plus élevé que les adultes, les niveaux mesurés sont comparables à ceux d'autres études menées à l'étranger, comme au Canada ou aux États-Unis. Ces premiers résultats confortent la nécessité de continuer à agir pour limiter l'exposition aux substances chimiques.

Cette nouvelle stratégie s'intègre dans le dispositif « Mon environnement, ma santé » du Plan national Santé Environnement qui doit démarrer en 2020 et dont l'élaboration est en cours.

Sources :

1. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2019.09.03_cp_e_borne_-_a_buzyn_-_a_taqet_anses_-_perturbateurs_endocriniens.pdf.
2. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>

Biotechs » dans le domaine de la santé

ALZPROTECT

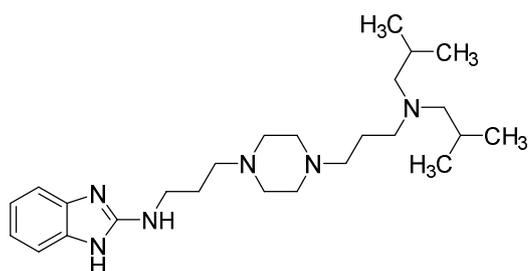
Un RAPPEL de la Lettre n° 1 (septembre 2012)...

« Jeune pousse » créée en 2008, AlzProtect intégrée dans le pôle de compétitivité Nutrition, Santé, Longévité de Loos (près de Lille), est spécialisée dans le développement de molécules thérapeutiques propriétaires ciblant la pathologie d'**Alzheimer**, via un mécanisme d'action original. AlzProtect propose une hypothèse alternative et complémentaire à l'hypothèse amyloïde : le peptide A β et les plaques amyloïdes ne seraient pas à l'origine de la dégénérescence des neurones, mais plutôt une conséquence. Selon cette nouvelle hypothèse, la maladie d'Alzheimer serait liée à un défaut du métabolisme d'une protéine précurseur de l'amyloïde (appelée APP en anglais, pour *amyloid precursor protein*). AlzProtect développe des produits visant à favoriser le « bon » métabolisme plutôt que de bloquer le « mauvais » métabolisme conduisant aux plaques amyloïdes. L'activation de ce « bon » métabolisme pourrait conduire à la production fragments ayant des propriétés neuroprotectrices.

Aujourd'hui, la société lilloise espère concrétiser chez l'homme les résultats spectaculaires qu'elle a obtenus chez la souris atteinte de **paralysie** supranucléaire progressive (PSP), une maladie orpheline aux mécanismes proches de ceux de la maladie d'Alzheimer. AlzProtect a lancé, début octobre 2019, les premiers essais chez l'homme de sa molécule AZP2006 chez des patients atteints de PSP, maladie pour laquelle aucun traitement n'existe actuellement et qui frappe 55 000 personnes en Europe et outre-Atlantique. Ces patients souffrent de symptômes cognitifs, de troubles moteurs, de la mémoire et de la personnalité, avec une espérance de vie réduite (d'environ 5 à 7 ans). AlzProtect a obtenu le statut de médicament orphelin pour sa molécule contre cette pathologie, avec une exclusivité de dix ans.

L'originalité de l'approche thérapeutique d'AlzProtect porte sur une action simultanée au niveau de 3 marqueurs (**amyloïde**, protéines tau — voir : **tauopathie** — et neuro-inflammation) dans le but de bloquer la progression de la PSP. Alors que les 400 essais cliniques menés dans le monde jusqu'à présent contre la maladie d'Alzheimer n'ont ciblé qu'un seul marqueur à la fois.

Surtout, l'AZP2006 active la progranuline, qui permet la restauration des neurones et leur reconnexion. « *On a traité des souris atteintes de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé que l'on a complètement rétablies* », expose Philippe Verwaerde, Président de la société, qui souligne avoir obtenu le même résultat sur des neurones en culture.



AZP2006

Nom chimique : N-(3-(4-(3-(diisobutylamino)propyl)piperazin-1-yl)-propyl)-1H-benzo[d]imidazole-2-amine (disulfate de)

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 74 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Pierre Bourlioux, Philippe Arnaud, Jean-Claude Chaumeil.