



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° 75

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)*

SOMMAIRE

Mise au point

1. **Les approbations 2019 de la FDA : un très bon millésime !**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **La spectroscopie proche infrarouge : une méthode pour la mesure de la taille des particules ? (F)**
3. **Chikungunya et la protéine FHL1 : une découverte fondamentale (F)**
4. **KLF4 : un facteur de transcription essentiel pour la thérapie cellulaire cutanée (F)**
5. **Les mitochondries sont aussi des éléments constitutifs du sang ! (F)**
6. **L'infarctus du myocarde récent, une nouvelle indication de la colchicine (C)**

Santé & Environnement

7. **Une forte exposition aux pesticides est associée à une plus forte incidence des maladies cardiovasculaires (C)**

« Biotechs » dans le domaine de la santé

MAAT PHARMA

1. Les approbations 2019 de la FDA : un très bon millésime !

En 2019, ce sont 48 nouvelles entités chimiques (contre 59 en 2018, année record) qui ont été autorisées par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, *Food and Drug Administration*), listés par ordre chronologique durant cette année :

PrabotulinumtoxineA-xvfs	Léfamuline
Caplacizumab-yhdp	Istradéfylline
Triclabendazole	Ténépanor
Bréxanolone	Trifarotène
Solriamfétol	Brolucizumab-dbll
Siponimod	Afamélanotide
Romozozumab-aqqg	Fluorodopa F 18
Erdafinib	Lasmiditan
Risankizumab-rzaa	Élexacaftor – ivacaftor – tézacaftor
Tafamidis méglumine	Luspatercept-aamt
Onasemnogène abéparvovec	Zanubrutinib
Alpélisib	Céfidérocil
Polatuzumab védotine-piiq	Crizanlizumab-tmca
Brémélanotide	Givosiran
Sélinexor	Cénobamate
Imipénem — cilastatine — rélébactam	Voxélotor
Maltol ferrique	Golodirsén
Darolutamide	Enfortumab védotine-ejfv
Péxidartinib	Bleu Brillant G
Prétomanide	Lumatépérone (tosylate de)*
Pitolisant	Lemborexant
Entrectinib	Fam- trastuzumab déruxtécán-nxki
Fédratinib	Ubrogépan*
Upadacitinib	Lévamlodipine (maléate de)*

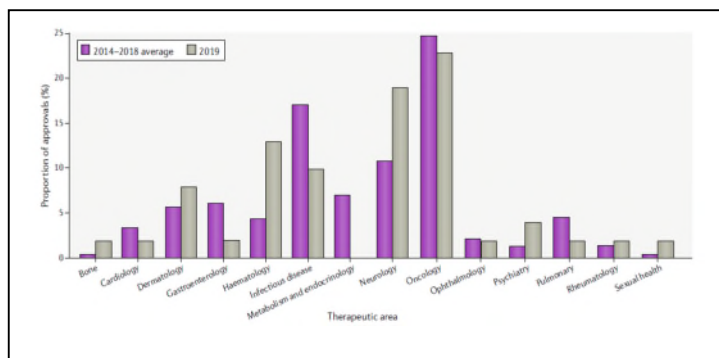
* en cours d'insertion dans le Dictionnaire AcadPharm

L'Agence européenne des médicaments a autorisé 29 nouvelles entités (janvier – novembre 2019). L'Agence chinoise homologue de la FDA a enregistré ses premiers médicaments auprès de la FDA, notamment le **zanubrutinib** (voir ci-dessus).

Les dénominations communes internationales — en gras et vert — sont incluses dans le Dictionnaire des sciences pharmacologiques et biologiques de l'Académie nationale de Pharmacie (dictionnaire.acadpharm.org).

Selon A. Mullard [1], 28 médicaments ont fait l'objet d'une revue prioritaire de la FDA en raison de l'apport thérapeutique majeur attendu. La FDA a approuvé 21 nouveaux médicaments pour des maladies rares (c'est-à-dire affectant moins de 200 000 personnes aux États-Unis d'Amérique) et 13 ont été qualifiés de thérapies disruptives (« *breakthrough therapy* »). Comme les années précédentes ces approbations ont principalement concerné le cancer (11 soit 23 %) et la neurologie (9 soit 19 %), ainsi que les maladies hématologiques non cancéreuses. Les anti-infectieux ont été en dessous de la performance de l'année passée, alors que les sphères « endocrinologie » et

« métabolismes » n'ont enregistré aucune approbation. Cette année 2019 a aussi vu la première approbation d'un anticorps à domaine unique (« *nanobody* »), trois nouveaux conjugués anticorps – médicament et un médicament de thérapie génique pour l'amyotrophie spinale.



En termes de succès commercial, le mieux placé est la trithérapie Trikafta® (Vertex Pharmaceuticals) pour la mucoviscidose : une combinaison de 3 entités associant l'**ivacaftor** (qui maintient le canal chlore ouvert, approuvé en 2012), le **tézacaftor** (approuvé en 2018) et l'**élexacaftor** (qui tous deux facilitent la synthèse et l'assemblage du canal à la membrane). Trikafta® devrait pouvoir apporter un bénéfice thérapeutique chez 90 % des malades. L'antagoniste de l'interleukine-13 (IL-23,) le **risankizumab** (AbbVie) devrait être meilleur que l'antagoniste du

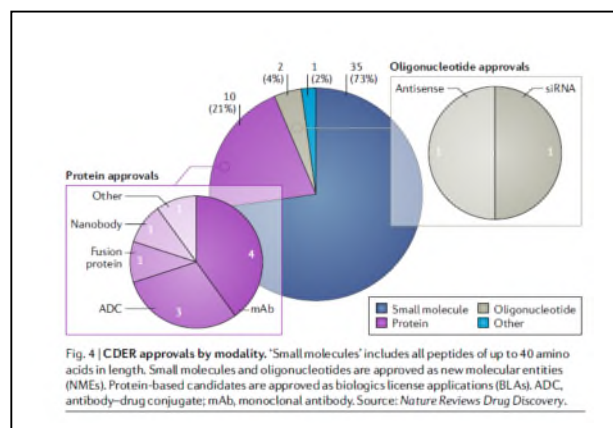


Fig. 4 | CDER approvals by modality. 'Small molecules' includes all peptides of up to 40 amino acids in length. Small molecules and oligonucleotides are approved as new molecular entities (NMEs). Protein-based candidates are approved as biologics license applications (BLAs). ADC, antibody–drug conjugate; mAb, monoclonal antibody. Source: Nature Reviews Drug Discovery.

TNF, l'adalimumab, dans le traitement du psoriasis. Alors que le marché des inhibiteurs des Janus kinases (JAK1 et Jak2) semblait encombré, avec déjà 5 médicaments approuvés, deux nouveaux acteurs à fort potentiel font leur apparition : l'**upadacitinib**, sélectif de JAK1 pour de nombreuses maladies auto-immunes (AbbVie) et le **fédératinib**, sélectif de JAK2 pour la splénomégalie myéloïde (Bristol-Myers Squibb). Novo Nordisk continuera de dominer le marché des agonistes du peptide-1 ressemblant au glucagon (GLP-1, pour *glucagon-like peptide-1*) avec la première formulation orale de son peptide, le **sémaglutide**. Le deuxième médicament de thérapie génique approuvé depuis 2017, l'**onasemnogène**

abéparovec (Novartis) pour l'amyotrophie spinale a déjà le statut de « méga-blockbuster » et ouvre la voie à de nombreux autres candidats de thérapie génique pour les années futures. L'approbation d'une nouvelle modalité, un anticorps à domaine unique (« *nanobody* ») a été obtenu cette année par Sanofi avec le **caplacizumab**, indiqué pour le traitement du purpura thrombocytopénique. Le **givosiran**, un petit ARN interférent (siRNA, pour *small interfering RNA*) d'Alnylam a été approuvé pour le traitement de la porphyrie hépatique aiguë. C'est le deuxième membre de la famille des ARN interférents à être approuvé. L'**eskétamine**, indiquée dans la dépression résistante (Johnson & Johnson) est le premier antidépresseur approuvé depuis plusieurs dizaines d'années. Enfin, 2019 a vu l'approbation du premier vaccin contre l'infection d'Ebola (Merck & Co).

Source : [1] Mullard A. Nat Rev Drug Discov, 2020; 19: 79–84. doi: 10.1038/d41573-020-00001-7

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. La spectroscopie proche infrarouge : une méthode pour la mesure de la taille des particules ?

La spectroscopie proche infrarouge (SPIR) est reconnue aujourd'hui comme étant une technique analytique à part entière permettant de fournir des informations sur les propriétés des matières solides utilisées dans l'industrie pharmaceutique. Les pharmacopées américaines et européennes comportent deux chapitres généraux dédiés chacun à la spectroscopie proche infrarouge et à la spectroscopie Raman. Ces techniques étaient originellement utilisées pour l'analyse qualitative de matières premières et de produits finis.

La spectroscopie proche infrarouge (SPIR) est une technique reposant sur l'absorption des rayons infrarouges par la matière organique. La limite de la région proche infrarouge dans le spectre électromagnétique se situe entre 780 et 2500 nm (de 4000 cm^{-1} à 200 cm^{-1}). Les spectres infrarouges obtenus grâce à cette technique résultent des vibrations des liaisons moléculaires des liaisons O-H, N-H, et C=O.

Selon la nature de l'échantillon, différents modes de mesure en proche infrarouge peuvent être utilisés. On parle alors de mesure de la transmission ou mesure de la réflexion. En transmission, c'est la lumière traversant l'échantillon qui est mesurée, tandis qu'en réflexion, c'est la lumière réfléchiée par l'échantillon qui est mesurée.

L'interprétation du spectre obtenu nécessite l'utilisation d'outils chimiométriques comme la méthode des moindres carrés (*Partial Least Square PLS*) basée sur la recherche d'une relation linéaire entre une matrice de données X (par exemple, des données spectrales) à la matrice Y (par exemple, des propriétés physicochimiques de l'échantillon analysé).

Ainsi, la technique SPIR est-elle utilisée pour l'identification d'un excipient ou d'un principe actif, ou pour rejeter un excipient ne répondant pas aux critères de sélection (cristallinité, humidité, polymorphe). Elle trouve aussi une application dans la maîtrise des procédés de fabrication des formes sèches (mesure du point final de granulation, du mélange des poudres, de la densité lors de la compression).

Ce qui suscite encore une interrogation est l'exploitation de cette technique pour la mesure de la taille des particules pharmaceutiques, paramètre critique dans la fabrication des formes sèches, car il a un effet direct sur la qualité du mélange, la compressibilité des comprimés, le remplissage des gélules, la dissolution, etc.

La mesure en réflexion par SPIR est dépendante de la taille des particules. Plus la taille des particules diminue, moindre sera l'absorption du faisceau lumineux. Les résultats obtenus par SPIR sont validés par ceux obtenus par granulométrie laser qui demeure la technique de référence pour la mesure de la distribution granulométrique de la taille des particules. L'avantage principal de la méthode SPIR est que l'on peut suivre, en sus de la granulométrie, simultanément plusieurs autres propriétés de la matière comme l'humidité et la dose de la matière active. Cependant, la variation du spectre due à la granulométrie devient indésirable lorsque c'est la concentration du principe actif qui est visée dans l'analyse. En effet, la variation de la granulométrie peut avoir des conséquences néfastes sur le modèle d'étalonnage basé sur la concentration du principe actif.

Ainsi, des perspectives de recherche s'ouvrent aux scientifiques afin de valider la méthode SPIR pour le contrôle de la granulométrie lors des opérations de mélange, de broyage ou encore du suivi de la rupture des grains lors de la granulation.

Source : Razuca M, Grafiac A, Gallob L, Ramirez-Rigob MV, Romañachd R.J. Near-infrared spectroscopic applications in pharmaceutical particle technology. Drug development and industrial pharmacy. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1641510>

3. Chikungunya et la protéine FHL1 : une découverte fondamentale

Le chikungunya est une maladie infectieuse causée par un virus originaire d'Afrique, transmis à l'homme par les moustiques, et qui a causé de récentes épidémies en Amérique, Asie, et dans l'Océan indien, notamment sur l'Île de la Réunion. La maladie se caractérise par une forte fièvre, des douleurs articulaires et musculaires intenses qui peuvent persister plusieurs mois. Les mécanismes permettant au virus d'infecter les cellules humaines et de se multiplier sont encore mal compris, notamment pourquoi le virus cible les cellules musculaires et les articulations de manière préférentielle.

Une équipe française de chercheurs (Inserm, CNRS, Université de Paris, Institut Pasteur, APHP) vient de montrer que la protéine FHL1 est un facteur cellulaire clé pour la réplication et la pathogenèse du virus chikungunya. FHL1 est une molécule présente majoritairement dans les cellules musculaires et les fibroblastes, les cibles privilégiées du virus. En temps normal, FHL1 participe au fonctionnement du muscle sain et sa fonction serait détournée par le virus pour assurer sa réplication dans les cellules cibles.

Pour parvenir à cette découverte, les chercheurs ont effectué un criblage systématique du génome de cellules humaines par la technologie CRISPR-Cas9 afin d'identifier les facteurs de l'hôte nécessaires à la réplication virale et ainsi isoler le gène codant la protéine FHL1. L'équipe a ensuite conduit une série d'expériences montrant l'incapacité du virus à infecter des cellules dont l'expression de FHL1 a été abolie. De plus, les chercheurs ont montré que le virus était incapable de se multiplier dans des cellules issues de patients souffrant de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (mutation du gène FHL1 responsable de la dégradation de la protéine FHL1). Ces patients sont résistants au virus tout comme des souris dont le gène *Fhl1* est invalidé. Ces observations démontrent que la protéine FHL1 joue un rôle clé dans la réplication et la pathogenèse du virus chikungunya. FHL1 interagit avec une protéine virale connue sous le nom de nsP3. C'est en se liant à celle-ci que FHL1 participe à la réplication du virus.

« La résolution de la structure moléculaire du complexe FHL1 – nsP3 pourrait constituer une avancée majeure dans le développement d'antiviraux bloquant la réplication du virus », soulignent Ali Amara et Laurent Meertens, chercheurs responsables de l'étude. À l'heure actuelle, seuls des traitements symptomatiques sont disponibles pour les patients souffrant d'une infection par le virus chikungunya.

Source : Meertens L, Hafirassou ML, Couderc T, Bonnet-Madin L, Kril V, Labeau A, et al. FHL1 is a major host factor for chikungunya virus infection. Nature 2019; 574(7777): 259-263. doi: [10.1038/s41586-019-1578-4](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1578-4)

4. KLF4 : un facteur de transcription essentiel pour la thérapie cellulaire cutanée

Une équipe de chercheur du CEA et de l'Inserm (Istem) a publié une étude dans laquelle elle démontre le rôle central du facteur de transcription KLF4 dans le contrôle de la prolifération des cellules souches de l'épiderme et de leur capacité à régénérer ce tissu. Cette étude ouvre des perspectives pour la médecine régénérative de la peau.

L'épiderme humain se renouvelle entièrement tous les mois grâce aux cellules souches des couches profondes qui donnent ensuite naissance à l'ensemble des couches plus superficielles de ce tissu. Le décryptage des gènes assurant le contrôle du caractère souche, ou « *stemness* », reste à ce jour une énigme imparfaitement résolue, en particulier pour la peau humaine.

Les résultats de l'étude montrent que diminuer l'expression du gène KLF4 pendant la préparation du greffon favorise une amplification rapide de cellules souches fonctionnelles, sans altérer leur stabilité génomique. Les kératinocytes amplifiés dans ces conditions présentent un potentiel régénératif à long terme accru dans des modèles de reconstruction épidermique *in vitro* et de greffes *in vivo*. KLF4 est donc une nouvelle cible moléculaire pour préserver la fonctionnalité des cellules souches et faire progresser la bioingénierie des greffons cutanés. Ces résultats constituent une démonstration de principe, qui nécessite donc des développements complémentaires pour envisager des applications cliniques. Parmi celles-ci, citons le soin des grands brûlés (reconstruire la peau), des ulcères chroniques et la reconstruction mammaire.

Source : Fortunel NO, Chadli L, Coutier J, Lemaître G, Auvré F, Domingues S, et al. KLF4 inhibition promotes the expansion of keratinocyte precursors from adult human skin and of embryonic-stem-cell-derived keratinocytes. *Nat Biomed Eng.* 2019 Dec; 3(12):985-997. doi: 10.1038/s41551-019-0464-6

5. Les mitochondries sont aussi des éléments constitutifs du sang !

Les mitochondries sont des organites intracellulaires connues de longue date. Lieu de la respiration cellulaire, elles jouent un rôle majeur dans le métabolisme énergétique et la communication intercellulaire. Elles ont la particularité de posséder leur propre génome, transmis uniquement par la mère et distinct de l'ADN du noyau. Si les mitochondries peuvent parfois être observées hors des cellules sous forme de fragments encapsulés dans des microvésicules, rien ne laissait prévoir que des mitochondries extracellulaires, complètes et fonctionnelles, se trouvent aussi en circulation... dans le sang !

Le plasma sanguin d'un individu en bonne santé contient en effet jusqu'à 50 000 fois plus d'ADN mitochondrial que d'ADN nucléaire et après analyse de la taille, de la densité, ainsi que de l'intégrité de l'ADN mitochondrial que contenaient les structures observées en microscopie électronique (jusqu'à 3,7 millions par mL de plasma) : elles se sont révélées être des mitochondries intactes et fonctionnelles.

Ces analyses ont révélé la présence dans la circulation sanguine de structures hautement stables contenant des génomes mitochondriaux entiers. Ces mitochondries extracellulaires contiendraient un ADN similaire à celui de l'ADN bactérien, ce qui leur conférerait la capacité d'induire des réponses immunitaires et inflammatoires et pourraient être impliquées dans de nombreux processus physiologiques et/ou pathologiques nécessitant une communication intercellulaire. Des études récentes ont en effet démontré la capacité de certaines cellules à échanger des mitochondries entre elles, comme par exemple les cellules souches avec des cellules endommagées. Comme biomarqueurs, ces mitochondries circulantes pourraient aussi être utiles dans le diagnostic et le suivi de certains cancers.

Source : Al Amir Dachel Z, Otandault A, Tanos R, Pastor B, Meddeb R, Sanchez C, et al. Blood contains circulating cell free respiratory competent mitochondria. *FASEB Journal* 2020 Janv 19: doi.org/10.1096/fj.201901917RR

6. L'infarctus du myocarde récent, une nouvelle indication de la colchicine.

Depuis quasiment la « nuit des temps » la colchicine obtenue par extraction à partir des graines de colchique (*Colchicum autumnale* L., *Colchicaceae*, précédemment *Liliaceae*) et surtout d'autres *Colchicaceae* (*Gloriosa superba* L.) est utilisée comme traitement des crises aiguës de goutte et, plus récemment, pour le traitement des péricardites aiguës idiopathiques. De par son principal mécanisme d'action (inhibition de la polymérisation de la tubuline en microtubules, d'où blocage de la mitose au stade de la métaphase, empêchant la formation du fuseau (« poison du fuseau »)), il en résulte également une activité anti-inflammatoire, notamment en cas de crise de goutte, par action sur les granulocytes neutrophiles.

Sur la base de ces propriétés pharmacologiques, un essai clinique international (COLCOT) financé par l'Institut de la Santé du Québec et de diverses fondations philanthropiques a cherché à savoir si les propriétés anti-inflammatoires de faibles doses de colchicine (0,5 mg par jour) ne pouvaient pas avoir un effet bénéfique dans les suites d'un infarctus du myocarde (ce qu'avait suggéré un précédent essai, LoDoCo, initié chez seulement 532 malades). L'essai COLCOT a lui été mené en incluant 4745 malades qui ont fait un infarctus du myocarde de moins de 3 mois et qui ne présentaient pas de signes d'insuffisance cardiaque. L'essai a été conduit en double aveugle, contre placebo (le traitement habituel en post-infarctus comprenant aspirine, statines et β -bloquants) dans 167 centres, répartis dans 12 pays différents, et ceci pendant 22,6 mois. Une différence significative a été démontrée sur le critère primaire composite de l'étude (mortalité cardiovasculaire, ressuscitation d'un arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébrale et hospitalisation en urgence pour angor récidivant conduisant à une reperméabilisation vasculaire coronaire par angioplastie ou chirurgie). Cette différence était de 5,5 % dans le groupe colchicine (2366 patients) *versus* 7,1 % dans le groupe placebo (2379 patients) ($p = 0,02$). Deux principaux effets secondaires liés à la colchicine ont été rapportés : diarrhées (9,7 % dans le groupe colchicine *versus* 8,9 % dans le groupe placebo) et pneumonies (0,9 % dans le groupe colchicine *versus* 0,4 % dans le groupe placebo) (tous deux $p = 0,03$).

L'essai COLCOT a été publié dans le *N Engl J Med* et présenté lors du dernier congrès de la Société européenne de Cardiologie (Paris, 2019). Bien que son principal résultat soit effectivement « significatif » sur le plan statistique portant sur son critère principal, et lié sans conteste aux propriétés anti-inflammatoires de la colchicine, l'avenir seul montrera si ce bénéfice clinique se traduit par une indication thérapeutique pérenne de cette molécule dont on connaît aussi les limites en termes de toxicité.

Source: Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicines after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26; 381(26): 2497-2505. doi: [10.1056/NEJMoa1912388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388)

Santé & Environnement

7. Une forte exposition aux pesticides est associée à une plus forte incidence des maladies cardiovasculaires

La plus longue étude longitudinale jamais menée sur l'exposition professionnelle aux pesticides — plus de 7500 hommes suivis pendant 10 ans — a été réalisée dans le cadre du Kuakini Honolulu Heart Program. Le Kuakini HHP est un des premiers programmes de recherche qui s'est intéressé à une vaste cohorte constituée à partir de 1965 de 8 006 hommes américains, d'origine japonaise, nés entre 1900 et 1919 et vivant sur l'île d'Oahu (Hawaï). Une base de données d'épidémiologie, d'échantillons sanguins et d'informations sur le mode de vie des participants a été ainsi constituée pendant plus de 40 ans.

Les auteurs ont évalué les effets de l'intensité (absence d'exposition, exposition faible, exposition moyenne et exposition élevée) et la durée de l'exposition sur une période de 34 ans au sein d'une cohorte de 7 557 hommes âgés de 45 à 68 ans sans maladie cardiovasculaire à l'inclusion. Les catégories faibles et moyennes expositions ont été fusionnées en raison de leur faible effectif. Le suivi a été mené grâce au système de surveillance des hôpitaux, aux registres des décès, aux examens réguliers et à des autopsies pour distinguer les accidents vasculaires cérébraux des autres maladies coronariennes et vasculaires.

Les auteurs ont montré que les participants ayant eu un événement cardiovasculaire étaient significativement plus âgés, avaient des pressions systolique et diastolique, un indice de masse corporel, une glycémie, des niveaux de triglycérides et de cholestérol total plus élevés. Ils fumaient plus, mais buvaient moins d'alcool, avaient le même niveau d'activité physique ou d'éducation. L'exposition élevée aux pesticides pendant les dix premières années était significativement associée à une incidence plus élevée de maladies cardiovasculaires. Cependant, l'association significative ne se maintenait pas au-delà de dix ans. Les auteurs postulent que d'autres facteurs de risque associés à l'âge pourraient l'emporter sur les effets néfastes des pesticides.

Étonnamment, une tendance non significative associant des niveaux faibles à modérés d'exposition à une moindre incidence de maladies cardiovasculaires laisserait suggérer qu'une exposition à ces niveaux de pesticides serait protectrice, selon le principe de l'hormèse : l'exposition à des faibles doses d'un agent toxique pourrait être protectrice en stimulant des enzymes qui augmenteraient la protection contre une exposition occasionnelle à des niveaux de toxiques plus élevés: maintien de l'homéostasie/plasticité de l'organisme dans certaines limites d'agression toxique permettant l'adaptation au milieu.

« Biotechs » dans le domaine de la santé

MAAT PHARMA

Fondée à Lyon en 2014 par Joël Doré, Pierre Bélichard et Mohamad Mohty, cette jeune pousse s'est développée rapidement en réussissant à mettre au point une procédure de transfert autologue de microbiote fécal chez des patients amenés à subir des chimiothérapies (cancers notamment). Avant que le malade commence son traitement, son microbiote intestinal est prélevé dans les selles, puis conservé et réintégré par voie fécale lorsque les chimiothérapies sont terminées. Grâce à cette autogreffe, les risques d'infection post-traitement seraient limités. De fait, environ 15 % des patients vont avoir une complication infectieuse, notamment liée à une altération de leur microbiote intestinal par la chimiothérapie. Cette solution non invasive, écologique, restaure la symbiose intestinale sans avoir recours à des antibiotiques.

Le développement le plus avancé de cette thérapie concerne la maladie dite « du greffon contre l'hôte » (20 000 cas par an). Elle concerne des patients leucémiques qui reçoivent une transplantation de cellules souches, seule solution curative pour certaines leucémies. Dans 25 % des cas, les cellules transplantées attaquent les tissus du receveur. Les corticoïdes peuvent être inefficaces et le taux de décès peut alors atteindre 80 %. Face à un besoin médical non couvert aujourd'hui, reconstruire le microbiote pourrait guérir cette maladie, car elle induit une tolérance plus grande au niveau de l'intestin.

Les essais chez l'homme ont débuté dès septembre 2016, et se sont terminés en mai 2017. À cette occasion, la preuve du concept a été établie chez 25 patients atteints de leucémie. Le suivi des patients a démontré la sécurité du traitement à 1 an. On peut ainsi reconstruire 90 % du microbiote chez 90 % des patients. En mai 2019 ont commencé les essais cliniques de phase II pour le traitement de l'indication greffon contre greffon. L'objectif est d'obtenir une autorisation de commercialisation à l'horizon 2021.

En mai 2019, *MaaT Pharma* a élargi son portefeuille grâce à l'obtention de trois nouveaux brevets couvrant sa plateforme de développement de produits biothérapeutiques pour la restauration des fonctions du microbiome.

Source : <https://www.maatpharma.com>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 75 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Jean-Michel Guillon, Kamel Daoud, Jean-Claude Chaumeil.