



# 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° 76

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

### Rêvons un peu...

1. Les « xénobots » : une nouvelle forme de vie au service de la santé ? (F)

### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Le 4-méthylphénol, une nouvelle cible pour le traitement du diabète (F)
3. Lutter contre l'antibiorésistance par des oligonucléotides antisens (F)
4. Un puissant antibiotique découvert grâce à l'intelligence artificielle (F)
5. TRIKAFTA<sup>®</sup>, un trio gagnant contre la mucoviscidose (C)
6. Première immunothérapie orale pour le traitement de l'allergie aux arachides (C)

### Santé et environnement

7. L'Europe interdit un quatrième insecticide de la classe des néonicotinoïdes, le thiaclopride

### « Jeune pousse » dans le domaine de la santé

*GoLiver THERAPEUTICS*

### 1. Les « xénobots » : une nouvelle forme de vie au service de la santé ?

En utilisant des cellules souches embryonnaires de xénope (*Xenopus laevis*), des chercheurs des universités d'Harvard, du Vermont et de Medford ont créé des robots vivants de l'ordre d'un millimètre, nommés « xénobots », capables d'autoréparation après un traumatisme et mourant au bout de 7 jours en étant totalement biodégradables. Ces xénobots ne sont pas des robots traditionnels ni une nouvelle forme animale, mais plutôt un organisme viable et programmable. Leur conception a été réalisée grâce au superordinateur de l'Université du Vermont utilisant un algorithme évolutif qui après plusieurs centaines d'itérations est capable de modéliser et de sélectionner le meilleur agencement cellulaire nécessaire à l'élaboration de fonctions complexes, par exemple la locomotion. Les différentes configurations de blocs cellulaires élémentaires sont testées dans un environnement virtuel et les moins performantes sont éliminées au profit des meilleures. La répétition de ces cycles donne plusieurs « patrons » possibles. Ensuite, les biologistes de l'Université Tufts (États-Unis) ont prélevé les cellules souches au stade blastula puis, après incubation et microdissection, les ont manuellement agencés par micromanipulation au plus près du patron informatique. De plus, des éléments contractiles issus de cellules progénitrices cardiaques de ces xénopes ont été insérés à certains endroits prédéterminés par l'ordinateur de l'édifice pluricellulaire. Ces organismes sont capables de se mouvoir pendant plusieurs jours dans un milieu de survie aqueux, sans autre addition de nutriments.

Cette étude montre qu'il est désormais possible de prévoir informatiquement le comportement non plus uniquement de matériaux artificiels, mais d'agrégats cellulaires de natures différentes et leurs propriétés de mouvement par une série de calculs et de simulations évolutifs. Ces agrégats, composés de cellules d'origines différentes, s'auto-organisent et se comportent de la façon dont on les a conçus. Cette approche permet une généralisation future, car l'architecture de l'algorithme permet l'addition, le retrait et la réorganisation modulaire des différents éléments, ouvrant ainsi la voie à la conception rapide de nouveaux systèmes vivants.

Les connaissances de biologie moléculaire et les progrès de l'apprentissage-machine, de la simulation d'objets mous et de la bio-impression vont permettre d'élargir rapidement le domaine de cette approche, notamment vers la vectorisation de substances actives. On peut imaginer d'équiper ces systèmes avec des fonctions enzymatiques, des propriétés de déformation mécanique dépendantes de mécanorécepteurs membranaires permettant d'ingérer et de digérer des molécules toxiques, etc. L'étape ultime pourrait être la conception de « biobots » construits à partir des cellules du patient pour la détection de cellules cancéreuses ou d'athérome. Ces constructions vivantes n'étant pas équipées de voies métaboliques particulières, leur durée de vie limitée en ferait de plus un élément de sécurité important.

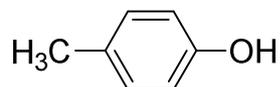
Source : Kriegman S, Blackiston D, Levin M, Bongard J. A scalable pipeline for designing reconfigurable organisms, Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Jan 28; 117(4): 1853–1859. doi: [10.1073/pnas](https://doi.org/10.1073/pnas)

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 2. Le 4-méthylphénol, une nouvelle cible pour le traitement du diabète

À partir d'échantillons sanguins de 148 adultes, certains d'entre eux diabétiques (types 1 et 2), des chercheurs de l'Inserm/Université de Paris en collaboration avec l'Université de Kyoto (Japon) et de l'Université de McGill (Canada), ont réalisé une étude de profilage métabolique et montré que le 4-méthylphénol — ou *paracrésol* ou 4-hydroxytoluène —, un produit naturel du métabolisme de la flore intestinale, était un marqueur de résistance au diabète. Les quantités de 4-méthylphénol sont plus faibles dans le sérum des patients diabétiques que chez les non diabétiques. Ces résultats ont été retrouvés sur des modèles de diabète et d'obésité chez le rat et la souris. Il a été montré qu'un traitement chronique de 4-méthylphénol à faible concentration conduisait à une amélioration du diabète, une réduction de l'obésité et de l'accumulation de graisse dans le foie, ainsi qu'une augmentation de la masse pancréatique, une stimulation de la sécrétion d'insuline et une prolifération des cellules bêta pancréatiques.

Désormais, l'objectif des chercheurs est d'étudier les possibilités de moduler la flore intestinale pour rétablir la production du 4-méthylphénol chez les patients diabétiques. Pour cela, ils vont d'abord tenter d'identifier les bactéries qui produisent naturellement ce métabolite, puis définir lesquelles pourraient s'avérer être des traitements potentiels dans des syndromes de déficit en insuline. Moduler la flore intestinale en favorisant la prolifération de ces bactéries pour accroître la production de 4-méthylphénol est donc une nouvelle piste pour traiter les patients diabétiques.



Structure chimique du 4-méthylphénol

Source : Briat F, Alzaid F, Sonomura K, Kamatani Y, Menerol K, Le Lay A, et al. The natural metabolite 4-Cresol improves glucose homeostasis and enhances beta-cell function. *Cell Reports*, 2020 Feb 18; 30(7): 2306–2320.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.066

### 3. Lutter contre l'antibiorésistance par des oligonucléotides antisens

Deux équipes bordelaises viennent de rendre sensibles aux antibiotiques des bactéries devenues résistantes en développant un oligonucléotide lipidique. Celui-ci, *in vitro*, est capable de réduire la résistance d'*Escherichia coli* (*E. coli*) à un antibiotique de la famille des céphalosporines.

La résistance aux antibiotiques pose aujourd'hui un problème majeur de santé publique, en particulier les entérobactéries, hôtes habituels de notre intestin. Si certaines de ces bactéries sont des composants « normaux » de notre flore intestinale, d'autres peuvent être responsables d'infections sérieuses. C'est le cas notamment des *E. coli* qui produisent des enzymes capables d'hydrolyser plusieurs antibiotiques majeurs (pénicillines, céphalosporines).

Pour lutter contre ces bactéries, une approche alternative au développement de nouveaux médicaments consiste à bloquer le mécanisme par lequel la bactérie devient résistante. Chez les *E. coli*, ce mécanisme repose sur l'acquisition et l'expression d'un gène codant pour une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLSE), localisé sur une molécule d'ADN non intégrée au génome bactérien et dont le transfert d'une bactérie à une autre facilite la dissémination de la résistance. Les chercheurs ont développé un outil permettant de bloquer l'expression de ce gène en recourant à une approche dérivant de la thérapie antisens, c'est-à-dire « développer un oligonucléotide qui permet de bloquer l'ARN messager, transcrit à partir du gène de résistance pour assurer la production de l'enzyme. » Les chercheurs ont ainsi testé plusieurs séquences d'acides nucléiques complémentaires de cet ARN, dont 4 sont apparues particulièrement intéressantes pour réduire, *in vitro*, la résistance de la bactérie à la **ceftriaxone**, une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération.

Restait à résoudre un point déterminant : les entérobactéries ont une paroi particulièrement imperméable aux agents thérapeutiques. « Il a donc été nécessaire de modifier l'oligonucléotide sur le plan physicochimique, pour améliorer sa pénétration ». Ceci a été réalisé en « sélectionnant un lipide capable de franchir cette barrière, puis en le greffant en différents sites de l'oligonucléotide, afin d'identifier celui qui apportait la meilleure efficacité. » *In vitro*, l'équipe a confirmé que la bactérie, productrice de BLSE, étudiée redevenait 26 fois moins résistante à la ceftriaxone. Développé dans le cadre d'un financement Inserm Transfert, l'oligonucléotide lipidique a été breveté.

Il s'agit là d'une première puisque l'extrémité lipidique qui lui est attachée lui permet de pénétrer efficacement dans la bactérie. L'oligonucléotide pourrait théoriquement être utilisé comme tel, sans qu'aucun développement supplémentaire de formulation ne soit nécessaire pour le délivrer *in situ*. Des travaux de recherche fondamentale sont encore nécessaires pour élucider entièrement les mécanismes impliqués dans la levée de l'antibiorésistance, puis envisager un développement préclinique et clinique.

Les auteurs projettent maintenant de développer « cette thérapie antisens sur d'autres bactéries et d'autres bêta-lactamases, comme les carbapénémases, mais aussi d'évaluer si une telle approche pourrait être utilisée pour cibler directement des gènes du chromosome bactérien. » Ceci pourrait ouvrir la voie à une nouvelle classe d'antimicrobiens capables de détruire directement le microorganisme, sans avoir recours à des antibiotiques classiques.

Source : Kauss T, Arpin C, Bientz L, Vinh Nguyen P, Violet B, et al. Lipid oligonucleotides as a new strategy for tackling the antibiotic resistance. *Sci Rep*. 2020 Jan 23; 10(1): 1054. doi : 10.1038/s41598-020-58047-x

### 4. Un puissant antibiotique découvert grâce à l'intelligence artificielle

Les antibiotiques actuellement utilisés sont déjà anciens et le processus traditionnel pour en découvrir de nouveaux est coûteux et lourd. L'intelligence artificielle (IA) permet, quant à elle, de rechercher par modélisation informatique, quelles molécules seraient à même de s'attaquer à certaines bactéries en criblant des bibliothèques de composés chimiques.

L'IA permet ainsi d'élargir le champ des candidats-médicaments à des molécules que les chercheurs ne soupçonnaient pas. L'idée en soi n'est pas nouvelle, mais jusqu'à présent les méthodes utilisées n'étaient pas assez raffinées pour trouver des molécules efficaces. Les chercheurs ont testé leur modèle à partir de la bactérie *Escherichia coli*, et ont recherché au sein d'une bibliothèque de 6 000 composés chimiques quels sont ceux ayant les caractéristiques recherchées. L'algorithme a trouvé un composé dont la structure chimique est différente des antibiotiques existants, et prédit qu'il serait efficace contre de nombreuses bactéries. Ils ont baptisé cette molécule

« halicine », en hommage à l'ordinateur HAL du film « 2001, l'Odysée de l'espace », puis l'ont testée en laboratoire contre des dizaines de souches bactériennes prélevées chez des patients et cultivées *in vitro*.



L'halicine a réussi à tuer de nombreuses bactéries résistantes aux antibiotiques existants, notamment *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii* et *Mycobacterium tuberculosis*. Seule la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* lui a résisté.

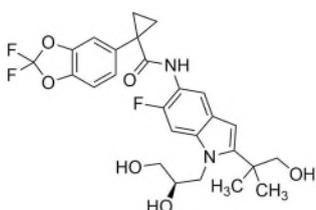
Enfin, la nouvelle molécule a été testée sur des souris infectées par *A. baumannii*, une bactérie ayant infecté de nombreux soldats américains en Irak et en Afghanistan, et qui résiste à tous les antibiotiques connus. Les souris furent toutes guéries en 24 heures.

Source : Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos-Ruiz A, Donghia NM *et al.* A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell* 2020; 180(4): 688–702.e13. doi : 10.1016/j.cell.2020.01.021

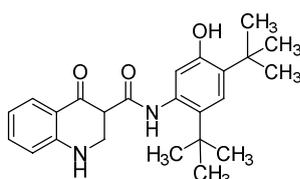
## 5. TRIKAFTA<sup>®</sup>, un trio gagnant contre la mucoviscidose

En novembre 2019, la FDA a approuvé cette trithérapie développée par *Vertex Pharmaceuticals*, associant deux correcteurs et un potentialisateur de la CFTR, pour le traitement de la mucoviscidose [1, 2]. Cette association d'un « potentiateur », l'**ivacaftor**, avec deux « correcteurs » a pour but de maximiser la quantité de canaux CFTR corrigés et d'étendre le nombre de profils génétiques, donc de patients éligibles. Cette trithérapie fait appel à l'ivacaftor, commercialisé sous le nom de KALYDECO<sup>®</sup> en Europe en juillet 2012 (Agence européenne des médicaments ou AEM) dans cette pathologie pour les patients présentant la mutation G5510 soit 4 à 5 % des cas. Ce médicament potentialise de façon sélective l'activité de la protéine CFTR.

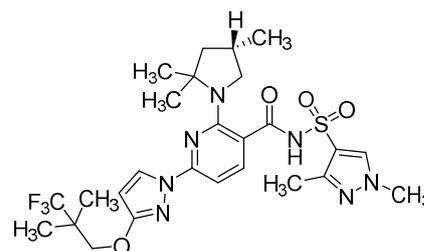
Tézacaftor



Ivacaftor



Éléxacaftor



La seconde molécule est le **tézacaftor**, commercialisé sous le nom de SYMKEVI<sup>®</sup> en octobre 2018, en Europe. Selon l'AEM, le tézacaftor est destiné aux patients qui ont hérité de la mutation  $\Delta F^{508}$  (délétion d'une phénylalanine en position 508, la plus fréquente) de leurs deux parents et se retrouvent donc avec la mutation dans les deux copies de leur gène codant pour CFTR. Il est également recommandé chez les patients qui ont hérité de cette même mutation d'un de leur parent et qui présentent simultanément des mutations du gène CFTR de types : P<sup>67</sup>L, R<sup>117</sup>C, L<sup>206</sup>W, R<sup>352</sup>Q, A<sup>455</sup>E, D<sup>579</sup>G, <sup>711+3</sup>A→G, S<sup>945</sup>L, S<sup>977</sup>F, R<sup>1070</sup>W, D<sup>1152</sup>H, <sup>2789+5</sup>G→A, <sup>3272 26</sup>A→G, ou <sup>3849+10kb</sup>C→T.

La troisième molécule, l'**éléxacaftor** ou VR-445, a été autorisée en octobre 2019 par l'AEM. Elle est destinée, comme « correcteur de nouvelle génération », au traitement de la forme la plus courante issue de la mutation du gène CFTR, soit la mutation  $\Delta F^{508}$ , en association avec les deux molécules précédentes.

Les comprimés de TRIKAFTA<sup>®</sup>, contiennent donc de l'éléxacaftor 100 mg, du tézacaftor 50 mg et de l'ivacaftor 75 mg, ou 150 mg.

Sources :

[1] Peter G. Middleton, PG, Mall MAP, Drevinek P, Lands LC, *et al.* Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019; 381(19): 1809–1819.

[2] Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, *et al.* Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10212): 1940–1948.

## 6. Première immunothérapie orale pour le traitement de l'allergie aux arachides

Le 31 janvier 2020, l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) a autorisé la mise sur le marché de gélules contenant de la poudre constituée de protéines d'**arachide** (*Arachis hypogaea*) pour réduire le risque de réactions allergiques — potentiellement mortelles (choc anaphylactique) — provoquées par ingestion accidentelle ou non de produits alimentaires contenant de l'arachide [1].

Ce produit est la première immunothérapie orale disponible pour la prévention de ces allergies chez les enfants de 4 à 17 ans, bien que le mécanisme d'action ne soit pas réellement établi (désensibilisation). La prescription est rédigée après un diagnostic (stratégie d'atténuation et évaluation des risques, ou REMS en anglais, pour *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) [2] confirmant une allergie aux graines d'arachides, qui est administré sous forme de poudre en gélules, avec une augmentation lente de la dose, de 0,5 mg (environ 1 six-centième d'une graine d'arachide) jusqu'à 300 mg.

Cette immunothérapie orale peut provoquer certains effets secondaires, en particulier dans ses deux premiers cycles d'augmentation de doses, c'est pourquoi les patients doivent suivre un programme de sécurité spécial sous surveillance dans un centre de santé certifié.

Sources :

[1] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treatment-peanut-allergy-children>

[2] <https://www.palforziarems.com/#Main>

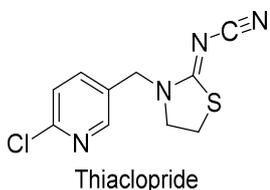
## Santé et environnement

### 7. L'Europe interdit un quatrième insecticide de la classe des néonicotinoïdes, le thiaclopride

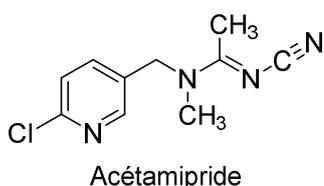
Disponibles depuis le milieu des années 1990, les néonicotinoïdes, ensemble de sept insecticides neurotoxiques (acétamipride, clothianidine, imidaclopride, thiaclopride, thiaméthoxame, nitenpyram et dinotéfurane), sont devenus les insecticides les plus utilisés dans le monde (betteraves, blé, colza, arbres fruitiers, vigne...), pour débarrasser les cultures des chenilles, cochenilles, pucerons, insectes mangeurs de bois.

Face à cette situation, l'Union européenne avait décidé en avril 2018 d'interdire, pour les cultures de plein champ, l'utilisation de trois de ces substances (clothianidine, thiaméthoxame et imidaclopride), les considérant comme des substances dangereuses pour les pollinisateurs. Trois néonicotinoïdes ont été autorisés de manière dérogatoire jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2020. Ainsi, l'utilisation d'insecticides à base d'acétamipride est autorisée jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2020 pour lutter contre le balanin de la noisette, les mouches du figuier et les pucerons du navet en dehors de la période de floraison, selon un arrêté publié le 15 mai. Les dérogations accordées représentent « moins de 0,4 % des quantités de néonicotinoïdes utilisées en France jusqu'en 2017 », précisait le ministère de l'Agriculture.

C'est ainsi que début 2020, la Commission européenne vient une nouvelle fois d'agir à l'encontre des insecticides de cette classe, en décidant de ne pas renouveler la licence du thiaclopride de Bayer, déjà interdit en France depuis 2018. Le thiaclopride est, en effet, un « perturbateur endocrinien suspecté ».



Ces produits phytosanitaires sont accusés d'agir directement sur le système nerveux central des insectes, notamment des pollinisateurs. Après contamination, les abeilles ne sont plus en mesure de se repérer, donc de retrouver leur ruche, et rencontrent des problèmes de reproduction. Bayer s'est incliné devant cette décision faisant remarquer que l'utilisation du thiaclopride peut se faire dans des conditions sûres et qu'il continuera à vendre ce composé hors de l'Europe.



Reste qu'il n'y a, semble-t-il, pas d'alternative actuellement.

Sources :

<https://www.actu-environnement.com/ae/news/Neonicotinoïdes-interdits-derogations-prevues-produits-cetamipride-3140.php4>

<https://www.anses.fr/fr/content/travaux-de-l%E2%80%99anses-sur-les-n%C3%A9onicotino%C3%AFdes>

## « Jeune pousse » dans le domaine de la santé

### *GoLiver THERAPEUTICS*

Créée en avril 2017,

GoLiver Therapeutics est un essaimage de l'Inserm et de l'Université de Nantes (CRTI UMR1064, ITUN, CHU de Nantes), spécialisée dans le développement de médicaments de thérapie innovante (MTI) pour répondre à un besoin médical urgent non satisfait en transplantation.

Elle s'attaque à la régénérescence hépatique pour traiter les maladies du foie sans greffe grâce à des cellules souches pluripotentes différenciées. La problématique de la pénurie de greffons demeurant, la quantité de cellules isolées est limitée et ces cellules ne se multiplient pas suffisamment in vitro. Afin de trouver une alternative à la greffe de foie, la société propose de développer :

- des « médicaments de thérapie innovante » de nouvelle génération ;
- une thérapie cellulaire à partir de cellules souches pluripotentes pour une médecine régénérative, et enfin ;
- l'industrialisation pour la fabrication pharmaceutique de ces médicaments, de la matière première au chevet du patient.

En décembre 2019, l'AP-HP et GoLiver Therapeutics ont annoncé la signature d'un protocole d'accord qui a, pour objectif, l'élaboration de la conception et la mise en place d'essais cliniques de phase I/IIa pour le traitement des insuffisances hépatiques aiguës. Ces essais cliniques seront menés au sein de l'hôpital Paul-Brousse AP-HP (Villejuif), établissement spécialisé dans la prise en charge de pathologies hépatobiliaires et ayant déjà mené des essais cliniques de thérapies innovantes pour les pathologies hépatiques. Les critères principaux de l'étude seront de démontrer que le traitement de GoLiver Therapeutics est bien toléré et apporte les premières preuves d'efficacité chez l'Homme pour pallier le manque de greffons à transplanter, en nombre et à temps. La première indication thérapeutique visée est l'insuffisance hépatique aiguë pour ensuite s'étendre à d'autres maladies hépatiques comme les cirrhoses décompensées.

---

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 76 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Jean-Michel Guillon.