



# 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° 42

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 start-ups 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.*

### SOMMAIRE

#### Mise au point

1. Autophagie : de l'autodéfense à l'autocannibalisme

#### Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. La « micropharmacie », une nouvelle méthode de vectorisation cellulaire (F)
3. Le virus de l'hépatite C enfin visible au microscope (F)
4. Maladie de Parkinson, dopamine et sérotonine (C)
5. Aurait-on enfin trouvé le moyen de moduler à la demande l'expression des transgènes chez l'homme ? (F)
6. Antibiotique et antibiorésistance : à propos du pharmacophore de la téixobactine (F)
7. Vers un traitement des infections urinaires résistantes à la colistine par une nouvelle classe d'antibiotiques, les C-mannosides (P)
8. « Coxibs » et risques cardiovasculaires : le débat est relancé (C)
9. Antidépresseurs ISRS et insuffisance cardiaque : ça ne marche toujours pas ! (C)

#### Santé & Environnement

10. Nouvelles techniques végétales d'obtention de plantes, réglementation et expertise scientifique : au cœur des débats

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

ONXEO

### 1. Autophagie : de l'autodéfense à l'autocannibalisme.

Pour ses travaux sur l'autophagie (du grec *αὐτός* *aútos* de soi-même et *ἐφαγον* *éphagon*, aoriste de *ἐσθίω* *esthíō* manger), le japonais Yoshinori Ohsumi vient de se voir attribuer le Prix Nobel 2016 de médecine. Bien que connu depuis les années 1990, le mécanisme de l'autophagie — dite « physiologique » — a connu ces dernières années un vif regain d'intérêt dans la mesure où l'autophagie peut, à l'inverse, être aussi le point de départ de la mort cellulaire par autophagocytose, ou via d'autres processus de mort cellulaire comme l'apoptose ou la nécrose avec lesquels l'autophagie a des rapports complexes.

L'autophagie (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Autophagie>), ou « macro-autophagie », est une voie alternative à celle du protéasome dont la finalité « physiologique » est de digérer et de recycler des organelles intracellulaires altérées (mitochondries, fragments de ribosomes), des protéines de grande taille déstructurées, et même quelquefois des virus, pour assurer l'homéostasie cellulaire, notamment en cas de rupture des apports énergétiques et de prévenir l'accumulation de toxines lors d'un stress métabolique ou hypoxique. C'est un mécanisme autocatabolique au cours duquel ces composants intracellulaires altérés sont engloutis sous la forme de vacuoles délimitées par une double membrane phospholipidique, appelées « autophagosomes », qui vont ensuite être digérées par les lysosomes selon un processus métabolique complexe dans lequel les protéines « atg » jouent un rôle fondamental. La cible de la rapamycine chez les mammifères, appelée protéine mTOR (pour *mammalian target of rapamycin*) joue un rôle-clé dans la régulation de l'autophagie. Lorsqu'elle est activée, mTOR inhibe la voie de l'autophagie. À l'inverse, son inactivation (à la suite d'une carence en nutriments, par exemple) permet de lever cette inhibition et donc de favoriser l'autophagie : mTOR est la cible de la rapamycine qui induit l'autophagie.

L'autophagie peut aussi devenir « pathologique » et conduire à la destruction de la cellule devenue non fonctionnelle. Ainsi, dans les maladies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer, d'Huntington ou de Parkinson, on sait qu'il y a un défaut de maturation des autophagosomes, qui s'accumulent, d'où un manque d'élimination de protéines altérées qui deviennent toxiques pour les neurones. En cardiologie, l'accélération de l'autophagie consécutive à l'hypertrophie cardiaque et à l'hypoxie cellulaire est un mécanisme essentiel d'entrée dans l'insuffisance cardiaque en favorisant la raréfaction des cardiomyocytes. L'autophagie peut aussi être un mécanisme protumoral en permettant la survie des cellules tumorales exposées à des variations de leur microenvironnement (hypoxie, carence nutritionnelle...). Le processus autophagique est induit en réponse à divers traitements anticancéreux. Cette réponse peut s'avérer être un mécanisme permettant la survie des cellules, ou favorisant et amplifiant la mort induite par ces traitements.

Favoriser l'autophagie semble *a priori* être la bonne réponse au maintien de l'homéostasie cellulaire, voire retarder le vieillissement en nettoyant les amas de cellules sénescentes (favorisé notamment par le jeûne) (*cf.* Lettre n° 37). À l'inverse, inhiber l'autophagie semble aussi être une bonne stratégie pour limiter la chimiorésistance. Jouer avec les nombreux mécanismes de survie et de mort cellulaire que sont l'autophagie, mais aussi l'apoptose (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Apoptose>), la nécrose (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Nécrose>) et la nécroptose (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Nécroptose>), sont certes des équilibres difficiles à gérer, mais ce sont aussi autant de nouvelles pistes pharmacologiques sur lesquelles les chercheurs peuvent aujourd'hui s'appuyer pour trouver de nouveaux médicaments.

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 2. La « micropharmacie », une nouvelle méthode de vectorisation cellulaire

Le concept de « micropharmacie » repose sur la découverte des propriétés de certaines cellules immunitaires de pouvoir cibler et détruire une tumeur en incorporant dans ces cellules une molécule d'intérêt thérapeutique.

Ce concept est né des travaux conjoints d'une équipe rennaise (Inserm UMR 917) et new-yorkaise (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*), deux groupes travaillant sur le lymphome folliculaire, l'un des cancers du sang les plus fréquents (3 000 à 4 000 nouveaux cas chaque année en France). Ils ont tout d'abord identifié dans ce type de lymphome des altérations génétiques fréquentes qui aboutissent à une perte d'expression du membre 14 de la famille des récepteurs du facteur nécrosant les tumeurs (HVEM, pour « *Herpesvirus entry mediator* »).

Ils ont ensuite montré qu'un déficit de cette molécule accélère le développement de tumeurs dans un modèle murin mimant le lymphome folliculaire. De plus, les chercheurs ont montré que l'absence d'HVEM vient stimuler le

recrutement et l'activation de cellules à proximité du lymphome : celles-ci développent alors une « niche tumorale », véritable microenvironnement de soutien à la tumeur.

L'utilisation en laboratoire de molécules HVEM solubles permet bien de bloquer à la fois l'activation des cellules cancéreuses et des cellules du microenvironnement de soutien à la tumeur. Cependant, cette stratégie n'est pas directement utilisable chez les patients, car il faudrait pouvoir amener la molécule thérapeutique directement au sein des tumeurs, ce qui reste très complexe.

Les deux équipes ont alors eu l'idée d'utiliser à cette fin des cellules immunitaires modifiées (CAR-T), actuellement utilisées avec des résultats très prometteurs dans de nombreux essais thérapeutiques. Ces lymphocytes T sont collectés chez les patients et sont équipés d'un récepteur qui les cible spécifiquement sur la tumeur. En introduisant dans les CAR-T le gène codant la molécule HVEM soluble, les chercheurs ont pu démontrer qu'on obtient une efficacité supérieure pour éradiquer les tumeurs chez la souris qu'avec les CAR-T classiques. Ces travaux viennent d'être publiés dans la revue *Cell*.

Source : Boice M, *et al.* Loss of the HVEM Tumor Suppressir in lymphoma and restoration by modified CART-cells. *Cell*, 2016; 167(2): 405–418. [doi : 10.1016/j.cell.2016.08.032].

### **3. Le virus de l'hépatite C enfin visible au microscope**

Vingt-cinq ans que la communauté scientifique et médicale attendait cela : pouvoir observer au microscope le virus de l'hépatite C (VHC), l'un des plus redoutables de notre siècle. Il est responsable de 130 à 150 millions de cas d'hépatite C dans le monde et d'environ 700 000 décès chaque année. Voilà qui est chose faite grâce aux travaux de l'unité Inserm 966 de Tours qui vient de publier ces résultats dans la revue *Gut*.

Les virus sont généralement découverts et décrits grâce à leur observation. Mais, le VHC est une exception. Toutes les données disponibles sur ce virus, depuis 1990, ont été obtenues par la biologie moléculaire, car personne ne parvenait à le voir au microscope. En cause, l'aptitude du virus à détourner la machinerie du foie pour prendre l'apparence d'une simple particule lipidique. Cette stratégie qui lui permet de pénétrer plus facilement dans les cellules et de contourner le système immunitaire le rend également visuellement indétectable.

Concrètement, quand une nouvelle lipoprotéine est en formation, le virus se place à proximité et fusionne au passage avec l'ensemble de ses composants (phospholipides et leurs protéines). Ainsi « déguisé », il devient un véritable hybride virolipidique et c'est ce qui a rendu impossible son observation directe dans le sang des patients. À l'inverse, les lipoprotéines intègrent parfois elles-mêmes par mégarde des protéines virales au cours de leur formation de sorte qu'il est possible de penser avoir affaire à un virus, alors qu'il s'agit d'une simple particule lipidique. C'est exactement ce qui s'est passé en 2013, quand une équipe américaine a cru avoir observé le VHC. Sauf que cette fois, les chercheurs sont « sûrs de leur coup ». Ils ont utilisé plusieurs anticorps spécifiques de protéines virales et sont enfin parvenus à différencier ces fameuses particules virolipidiques des simples lipoprotéines circulant dans du sérum de patients.

Ces particules chimériques se présentent sous forme d'une espèce de sandwich lipidique composé en son centre de l'ARN viral et du noyau du virus, délimités par une première monocouche de phospholipides. Laquelle est entourée d'un mélange d'acides gras et de cholestérol, de nouveau délimité par une seconde monocouche de phospholipides. La taille du virus varie en fonction du nombre de couches de lipides qu'il contient.

Si des médicaments très efficaces sont aujourd'hui disponibles pour traiter l'hépatite C, aucun vaccin n'a encore été trouvé à ce jour pour prévenir la maladie. Connaître la structure et l'organisation de ces particules virolipidiques est fondamental pour aider les chercheurs à résoudre ce problème.

Source : Piver E, *et al.* Ultrastructural organisation of HCV from the bloodstream of infected patients revealed by electron microscopy after specific immunocapture. *Gut* 2016 Oct 11. [doi: 10.1136/gutjnl-2016-311726].

### **4. Maladie de Parkinson, dopamine et sérotonine.**

La physiopathologie de la maladie de Parkinson est maintenant complétée par l'implication du système sérotoninergique. Le rôle des terminaisons sérotoninergiques intrastriatales a d'abord été mis en avant dans la transformation de la L-DOPA en dopamine, puis dans son stockage, mais sans jouer de rôle dans la régulation de sa libération.

Or un défaut à ce niveau est, d'une part, à l'origine de dyskinésies et la survenue d'hallucinations est, d'autre part, attribuée à une interaction entre antiparkinsoniens dopaminergiques et terminaisons sérotoninergiques présentes dans les cortex visuel ou auditif (De Deurwaerdère et Di Giovanni, 2016).

Une liaison vient d'être établie entre système sérotoninergique et comorbidité neuropsychiatrique dans la maladie de Parkinson (Maillet *et al.* 2016). Cette étude a été réalisée chez des patients dont la maladie débutait, ce qui permettait d'éviter les difficultés d'interprétation par suite des effets consécutifs aux traitements. L'analyse clinique a amené à différencier les patients présentant simplement des signes moteurs et ceux qui expriment aussi des signes neuropsychiatriques : apathie, dépression et anxiété. L'expression de ces trois signes non moteurs a permis aux auteurs de rejeter la notion communément admise que ces deux derniers signes seraient secondaires à la prise de conscience de son handicap moteur par le malade. Des cartographies en tomographie d'émission de positons ont été réalisées avec des radioligands visant les transporteurs de la dopamine ou de la sérotonine. La comparaison entre patients, parkinsoniens, avec ou sans apathie, et un groupe contrôle, montre que les patients du premier groupe présentent des lésions sérotoninergiques en plus de lésions dopaminergiques. Ces lésions sérotoninergiques atteignent le striatum, le pallidum et le thalamus, mais aussi les cortex limbique et orbitofrontal, alors qu'elles ne dépassent pas le seuil de signification chez les parkinsoniens sans apathie.

Les auteurs concluent en faveur de l'expression d'une double triade de signes moteurs et non-moteurs dès le début de la maladie de Parkinson, tout au moins pour une large proportion (de 30 à 40 % des patients). Ainsi que cela est discuté dans le commentaire accompagnant cet article, ces résultats devraient provoquer une adaptation des traitements, y compris chez les malades bénéficiant de stimulations subthalamiques.

Sources :

De Deurwaerdère Ph. et Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications. *Progress in neurobiology*, 2016 Mar 22. pii: S0301-0082(15)30096-4 [<http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.004>].

Maillet A. *et al.* The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in *de novo* Parkinson's disease. *Brain* 2016; 139: 2486–2502.

## **5. Aurait-on enfin trouvé le moyen de moduler à la demande l'expression des transgènes chez l'homme ?**

Une équipe de l'INRA vient, en effet, de décrire dans la prestigieuse revue *Nature Biotechnology*, un système qui permet de provoquer à la demande l'expression de transgènes par un simple stimulus alimentaire, et qui soit utilisable chez l'homme.

Il y a chez les mammifères, 9 acides aminés dits essentiels (AAE), qui ne peuvent être apportés que par l'alimentation. Une alimentation dépourvue en l'un de ces AAE stimule une voie d'activation (la voie GCN2/ATF4), qui est une voie de stress, indiquant à l'individu qu'il doit impérativement chercher à manger autre chose. Lorsqu'une souris reçoit par exemple une alimentation dépourvue en un AAE, le taux sanguin de cet AAE décroît rapidement, l'ARN de transfert correspondant s'accumule, ce qui active la voie GCN2/ATF4, et aboutit finalement à une surproduction du facteur de transcription ATF4 qui va se fixer sur un récepteur appelé AARE (pour *amino acid response element* ; élément de réponse aux aminoacides).

L'invention consiste ici à placer AARE dans un vecteur viral en amont d'un promoteur minimal et du gène dont on veut moduler l'expression (*a priori* n'importe quel gène). Après transfection, tant que la souris reçoit une alimentation équilibrée, il ne se passe rien. Dès qu'on passe à une alimentation dépourvue en un AAE (n'importe lequel), l'expression du transgène est activée et le peptide codé par le transgène est produit. Dès que l'on revient à une alimentation normale, l'expression du transgène s'éteint.

On imagine donc facilement l'intérêt que cette technologie aurait chez l'homme, pour soit produire des peptides dont la production en continu serait délétère, ce qui est parfois le cas en thérapie génique, soit au contraire pour produire des peptides très toxiques, mais pendant des temps courts au sein de tumeurs.

Il reste donc à montrer chez l'homme qu'une alimentation dépourvue en un AAE provoque une chute rapide et importante dans la concentration sanguine en cet AAE, et que cette chute provoque effectivement l'activation de la voie GCN2/ATF4. Si cela est démontré, le champ des possibles est largement ouvert, et cette invention française pourrait permettre à la thérapie génique de faire un grand pas en avant.

Source : Chaveroux, C. *et al.* Regulating the expression of therapeutic transgenes by controlled intake of dietary essential aminoacids. *Nat. Biotechnol.* 2016; 34: 746–751. [doi:10.1038/nbt.3582]

## 6. Antibiotique et antibiorésistance : à propos du pharmacophore de la téixobactine

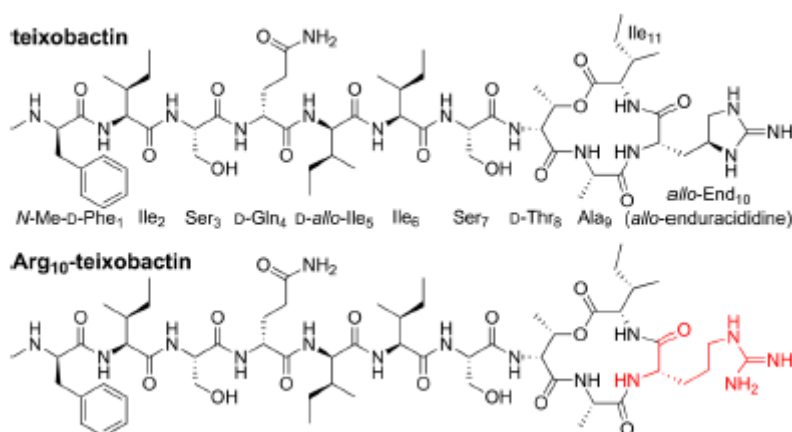
La téixobactine (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Téixobactine>) est un antibiotique récemment isolé grâce à la technologie développée par NovoBiotic Pharmaceutical. Celle-ci repose sur l'utilisation d'une chambre de diffusion placée dans l'environnement naturel du microbe, le sol, au sein de laquelle la bactérie est ensemencée [1]. Une version miniaturisée portant le nom de « iChip » permet ainsi, l'isolement et la culture de nouveaux microbes, en une seule étape.

Compte tenu du mécanisme original de la téixobactine (fixation à la paroi bactérienne de la bactérie en bloquant la synthèse du peptidoglycane), il est peu probable que l'on assiste à l'apparition de résistances, au moins à court terme. C'est pourquoi plusieurs équipes de recherche se sont récemment investies dans la synthèse, soit de la téixobactine, soit d'analogues. Pour leur part, des chercheurs de l'Université d'Irvine (Californie, États-Unis)<sup>2</sup> se sont livrés à une étude de relation structure — activité autour de cet antibiotique. Ils ont comparé l'activité d'un analogue de la téixobactine comportant une arginine en position C terminale en lieu et place de l'acide aminé non protéinogène, la L-allo-enduracidine, vis-à-vis de bactéries à Gram-positif, *Staphylococcus epidermis* et *salivarius*, *Enterococcus divans* et *Bacillus subtilis* avec celle de sept homologues.

Ils en ont déduit que :

1. l'allo-enduracidine (une 3-[(4R)-2-imino-4-imidazolidinyl]-L-alanine) n'est pas essentiel pour une activité inhibitrice vis-à-vis des bactéries à Gram-positif ;
2. son remplacement par une L-arginine ou une L-lysine permet de conserver cette activité, voire de l'améliorer ;
3. la stéréochimie relative de la macrolactone est essentielle, de même que la présence de ce macrocycle puisqu'une seco-Arg -10-téixobactine est inactive ;
4. le caractère hydrophobe du résidu N-terminal est important, car si l'élimination des résidus 1 à 5 du côté N-terminal (N-Me-D-Phe) conduit à une perte d'activité, leur remplacement par une chaîne de type dodécanoyle (lipobactine) restaure cette activité.

Tous ces éléments devraient contribuer à développer de nouveaux analogues dotés de propriétés pharmacologiques supérieures à celles de la téixobactine elle-même.



Sources : 1. (voir Lettre de Veille scientifique n° 25 § 3) ; 2. Yang H, Chen KH, Nowick JS. Elucidation of the Teixobactin pharmacophore. *ACS Chem Biol.* 2016 ; 11(7) : 1823–6.

## 7. Vers un traitement des infections urinaires résistantes à la colistine par une nouvelle classe d'antibiotiques, les C-mannosides.

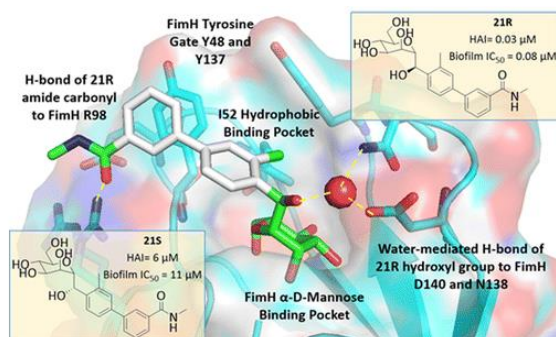
Les infections du tractus urinaire (ITU) sont parmi les infections les plus répandues, affectant des millions d'individus chaque année, principalement des femmes.

Bien que ces ITU soient rarement la cause de maladies sévères comme des pyélonéphrites ou des urosepsis, elles représentent des incidences élevées et un coût économique non négligeable. La bactérie *Escherichia coli* uropathogénique (UPEC) en est la cause la plus fréquente (de 70 à 95 % des cas). Le traitement symptomatique de ces ITU nécessite d'avoir recours à des antibiotiques, mais étant donné la fréquence des infections, on assiste de plus en plus fréquemment à l'apparition de résistances.

Ainsi une souche d'*Escherichia coli* ultrarésistante (*E. coli* MRSN 388634), responsable d'une infection urinaire chez une patiente Américaine de 49 ans, s'est révélée insensible à l'action de la colistine, un antibiotique de dernier recours, d'après une étude publiée<sup>1</sup> en mai 2016 dans *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Même si la bactérie restait sensible aux carbapénèmes, cette découverte d'un gène de résistance à la colistine, le gène *mcr-1* a suscité une nouvelle inquiétude concernant l'antibiorésistance, véritable problème mondial de santé publique.

La colistine est un antibiotique polypeptidique cyclique, antibactérien, constitué par un mélange de substances voisines (par exemple colistine A, synonyme polymyxine E<sub>1</sub>) produites par fermentation de certaines souches de *Paenibacillus polymyxa* (précédemment *Bacillus polymyxa*). Son spectre d'action est étroit (certains bacilles aérobies à Gram négatif). (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Colistine>)

Les souches d'*Escherichia coli* (UPEC) expriment un certain nombre de facteurs d'adhésion, utilisés pour coloniser l'hôte. L'un de ceux-ci est localisé sur le type1 pili ou fimbriae (FimH) de la bactérie et la relation bactérie — cellule hôte se fait au travers d'un domaine de reconnaissance de type mannose.



De façon à bloquer l'interaction bactérie — hôte, des chercheurs de l'Université de Saint-Louis (Missouri, États-Unis) ont rapporté la conception, la synthèse et l'évaluation *in vivo* d'une nouvelle classe d'antagonistes, des composés C-mannosides. Ceux-ci possèdent de meilleures propriétés pharmacocinétiques comparativement aux dérivés O-mannosides et sont beaucoup plus stables. Par ailleurs, ces auteurs ont trouvé que l'inhibition de la liaison bactérie — hôte est fonction d'une substitution de la liaison CH<sub>2</sub> par un groupe hydroxyle, l'isomère de configuration R étant 60 fois plus actif (*cf.* schéma ci-dessus, tiré de la référence 2).

Cette nouvelle classe d'antagonistes de type C-mannosides développée par la firme Fimbrion Therapeutics en collaboration avec GlaxoSmithKline (GSK) pourrait représenter une nouvelle classe thérapeutique pour traiter les infections du tractus urinaire.

Sources :

1. MacGann P, *et al.* *Escherichia coli* Harboring *mcr-1* and *bla*<sub>CTX-M</sub> on a Novel IncF Plasmid: First Report of *mcr-1* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(7): 4420–1.
2. Mydock-McGrane L, *et al.* Antivirulence C-Mannosides as Antibiotic-Sparing, Oral Therapeutics for Urinary Tract Infections. *J Med Chem* 2016; 59(20) : 9390–9408.

## 8. « Coxibs » et risques cardiovasculaires : le débat est relancé.

Depuis le retrait du marché du rofécoxib (VIOXX®) en 2004, on admet classiquement que tous les inhibiteurs sélectifs de la forme inductible de la cycloxygénase-2 (COX-2) sont à haut risque cardiovasculaire et ne doivent pas être prescrits chez des patients associant de tels risques à une maladie inflammatoire chronique (arthrose, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, *etc.*). Il faut leur préférer les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Si l'historique de cet épisode de la thérapeutique reste dans toutes les mémoires, tant il fut polémique et controversé, force est de constater qu'il n'y a encore aujourd'hui aucune preuve irréfutable que ce qui a été observé

avec le rofécoxib est un effet de classe et que tous les inhibiteurs sélectifs de COX-2 sont à haut risque d'accident cardiovasculaire.

C'est pour répondre à cette importante question qu'a été conçu l'essai clinique PRECISION présenté lors de la très récente session de l'*American Heart Association* (New Orléans, États-Unis, en novembre 2016) et dont les résultats viennent d'être publiés en ligne dans le *New England Journal of Medicine*.

L'essai a porté sur 24 081 malades atteints d'une pathologie rhumatismale chronique associée à des risques cardiovasculaires élevés (plus de 65 ans, hypertendus, fumeurs, dyslipidémiques, antécédents familiaux d'accidents cardiovasculaires, hypertrophie cardiaque, *etc.*). L'essai a été conçu sur le mode de « non-infériorité » entre trois traitements administrés à des groupes différents de malades, à savoir un groupe recevant une dose quotidienne dite « modérée » de célécoxib (200 mg), un groupe recevant du naproxène (850 mg/j) et un groupe recevant de l'ibuprofène (2 g/j). La durée du traitement a été de  $20 \pm 16$  mois et un suivi de  $34 \pm 13$  mois. À noter que pendant l'essai, 68 % des patients ont arrêté leur traitement ou sont sortis de l'essai. En intention de traiter, les risques d'accidents cardiovasculaires graves qui composaient le critère de première intention de l'essai (décès toutes causes confondues, infarctus, angor, accidents vasculaires cérébraux toutes étiologies confondues, *etc.*) ont été les mêmes dans les trois groupes (2,3 % pour le célécoxib, 2,5 % pour le naproxène et 2,7 % pour l'ibuprofène). Statistiquement, l'essai démontre très clairement que les risques cardiovasculaires associés à une dose « modérée » de célécoxib ne sont pas plus grands que ceux associés aux deux autres AINS. Qui plus est, les accidents gastro-intestinaux et rénaux étaient statistiquement inférieurs dans le groupe de patients traités par le célécoxib par rapport aux AINS.

Bien que cet essai comporte de nombreuses limites méthodologiques, à commencer par le fort taux de patients ayant arrêté l'essai, et qu'il était éthiquement impossible d'introduire un groupe placebo, il relance le débat sur l'usage des « coxibs » chez des patients traités au long court pour des maladies rhumatologiques chroniques et présentant des risques cardiovasculaires. À tout le moins l'essai PRECISION démontre que ce que l'on avait observé avec le rofécoxib n'est pas extensible à toutes les molécules de cette encore importante classe pharmacologique.

Source : Nissen SE *et al*, Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *New Engl J Med*, Nov 13, 2016 [DOI: 10/1056/NEJMoa1611593].

## 9. Antidépresseurs ISRS et insuffisance cardiaque : ça ne marche toujours pas !

La dépression est connue comme étant une des comorbidités les plus fréquentes en cas d'insuffisance cardiaque (prévalence de 10 à 40 %). C'est aussi un facteur prédictif indépendant de mortalité et de réhospitalisation associé à une mauvaise qualité de vie, un surcoût et une mauvaise observance thérapeutique. De ce fait, des antidépresseurs sont régulièrement prescrits chez ces malades lorsqu'ils sont déprimés, notamment des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : sertraline [[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Sertraline\\_\(chlorhydrate\\_de\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Sertraline_(chlorhydrate_de))] et escitalopram [[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Escitalopram\\_\(oxalate\\_de\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Escitalopram_(oxalate_de))], en particulier.

Or, deux essais (SADHART-CHF et ENRICH) avaient déjà montré respectivement que la sertraline prescrite sur 12 semaines n'apportait pas de bénéfices réels chez ces malades et que la même molécule était aussi inefficace dans le post-infarctus. Dans l'étude multicentrique MOOD-HF qui vient d'être publiée dans la revue *JAMA*, l'escitalopram a été prescrit, en plus du traitement cardiaque, pendant 18 mois, contre placebo (randomisation 1 : 1) chez 372 malades ayant une insuffisance cardiaque bien diagnostiquée (fraction d'éjection systolique inférieure à 45 %). Les critères de dépression ont été évalués régulièrement par un score (réponses au questionnaire PHQ-9) et un entretien clinique (critères du DSM-V).

Les résultats montrent clairement que cet ISRS prescrit à une dose standard (dosages associés dans la zone thérapeutique) n'améliore pas la dépression et qu'il n'y a pas d'amélioration de la morbidité pendant cette période (superposition parfaite des courbes de décès toutes causes confondues (critère primaire) entre placebo et escitalopram).

Comme on ne connaît pas actuellement les mécanismes physiopathologiques sur lesquels repose l'association réciproque entre dépression et insuffisance cardiaque, cela limite considérablement les pistes pharmacologiques pour trouver de nouvelles cibles thérapeutiques dans cette maladie cardiaque chronique qui touche un nombre considérable (et en progression) de malades. Par contre, on sait maintenant parfaitement que les ISRS « ne marchent pas ».

Source : Angermann CE, *et al*. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315(24): 2683–93.

## 10. Nouvelles techniques végétales d'obtention de plantes, réglementation et expertise scientifique : au cœur des débats

Le débat sociétal sur les organismes génétiquement modifiés (OGM) s'est déplacé sur les nouvelles techniques végétales d'obtention de plantes — appelées NPBT (pour *New Plant Breeding Techniques*). Si l'utilisation d'OGM à des fins thérapeutiques est largement acceptée dans l'opinion publique des pays européens, il n'en est pas de même pour les usages biocides et agricoles. Alors que les autorités s'interrogent sur les caractéristiques des produits obtenus par NPBT et s'il existe des risques pour la santé et l'environnement en saisissant les organismes compétents en France comme le Haut Conseil des biotechnologies pour les évaluer, des Organisations non gouvernementales (ONG) ont décrété, sans aucune étude scientifique, que ces nouvelles techniques fabriquaient de « nouveaux OGM », et s'inscrivaient dans « un modèle sociétal qui cherche dans une fuite en avant technologique la solution pour les maux de la société de consommation débridée et le changement climatique <sup>1</sup> », et, qu'à ce titre, il fallait appliquer à ces nouvelles technologies la réglementation OGM européenne. Réglementation lourde qui pouvait se justifier il y a 20 ans, en vertu du principe de précaution, quand les premiers OGM ont été commercialisés, mais qui apparaît aujourd'hui comme inappropriée en raison des risques réels encourus et des coûts qu'elle entraîne. Faut-il rappeler que les trois Académies américaines *National Academies of Sciences — of Engineering — of Medicine* ont souligné récemment, dans un rapport analysant plus de 1 000 publications scientifiques sur les cultures produites par génie génétique, qu'avec le recul de deux décennies la culture de ces plantes génétiquement modifiées dans le respect des bonnes pratiques agricoles ne présente pas plus de toxicité et d'écotoxicité que celle des plantes conventionnelles ? Dans ces conditions, serait-il raisonnable d'exiger des dossiers de demande d'Autorisation de mise sur le marché, lourds et onéreux, que seules peuvent assumer de grandes sociétés agroindustrielles multinationales, qui ont une assise financière importante ? Alors même que ces nouvelles biotechnologies, comme la technique CRISPR/Cas9 [[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Édition\\_génomique](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Édition_génomique)], plus faciles à mettre en œuvre, seraient économiquement abordables par des petites et moyennes entreprises (PME) européennes ? La réglementation communautaire qui sera appliquée aux NPBT est aujourd'hui au cœur des enjeux biotechnologiques pour les pays de l'Union européenne. Il importe que les travaux d'expertises qui sont conduits actuellement sur les risques et bénéfices de ces nouvelles techniques le soient en toute rigueur, sans céder aux pressions et aux campagnes idéologiques qui visent à les discréditer *a priori* <sup>2</sup>.

Source :

1. Les Amis de la terre, 13 avril 2016, Nouveaux OGM : 7 associations de la société civile claquent la porte du Haut Conseil des Biotechnologies, <http://www.amisdelaterre.org/Nouveaux-OGM-7-associations-de-la-societe-civile-claquent-la-porte-du-Haut.html>
2. C. Regnault-Roger. Nouvelles biotechnologies végétales agricoles : l'expertise scientifique au cœur du débat sociétal. *Revue de l'Académie d'agriculture* n° 10, p 38-43.

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

*Onxeo*

Onxeo est issue de la fusion de BioAlliance Pharma, société française d'innovation basée à Paris, spécialisée dans le développement de médicaments visant des pathologies orphelines en oncologie, avec Topotarget, société biopharmaceutique danoise basée à Copenhague, également spécialisée dans le développement de produits en oncologie. Onxeo conçoit donc et développe, jusqu'à la mise sur le marché, des médicaments innovants pour le traitement des maladies orphelines en oncologie. Ces produits sont :

LIVATAG<sup>®</sup> (doxorubicine Transdrug<sup>™</sup>), en phase III dans le traitement du cancer primitif du foie ;

VALIDIVE<sup>®</sup> (clonidine Lauriad<sup>®</sup>), essai de phase II finalisé dans le traitement et la prévention de la mucite orale sévère post-chimiothérapie et radiothérapie chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. La poursuite du développement de VALIDIVE<sup>®</sup> sera menée en codéveloppement.



BELEODAQ® (bélinostat) : un essai de phase II (essai BELIEF) a permis en juillet 2014 l'enregistrement du produit aux États-Unis pour le traitement des patients atteints de lymphome à cellules T périphériques (PTCL) en rechute ou réfractaire. Un essai de phase III est envisagé pour évaluer BELEODAQ® en 1<sup>re</sup> ligne de traitement dans le PTCL, en combinaison avec le traitement standard CHOP *versus* un traitement CHOP seul (C, pour cyclophosphamide ; H, pour hydroxyadriamycine, dont la dénomination commune internationale est doxorubicine ; O, pour vincristine dont le nom de spécialité est ONCOVIN® ; et P, pour prednisone).

AsiDNA : ce candidat-médicament est une molécule d'ADN double brin qui agit en amont des multiples voies de réparation de l'ADN. Basé sur la technologie de blocage des voies de signalisation « siDNA » — pour *signal-interfering DNA* —, AsiDNA brouille les voies de signalisation impliquées dans le mécanisme de réparation des cassures pouvant apparaître sur l'ADN tumoral, tout en épargnant les cellules saines, et ouvre ainsi de nouvelles perspectives en termes de recherche sur les traitements du cancer. Une première étude de phase I dans le mélanome métastatique a permis d'établir la preuve du concept.

Le 12 septembre 2016, Onxeo annonçait les premiers résultats du programme préclinique de LIVATAG®. Les études ont été menées sur un modèle orthotopique de carcinome hépatocellulaire (CHC) (implantation de cellules tumorales au niveau du foie) réalisé sur des souris immunocompétentes. Les résultats obtenus ont montré que l'administration du produit sous forme nanoparticulaire permet de multiplier par 12 la quantité de médicament dans les cellules tumorales du foie par rapport à la doxorubicine libre, sans augmentation de la concentration au niveau du cœur ou d'autres organes vitaux. Onxeo a également évalué le potentiel de LIVATAG® lorsqu'il est administré avec les nouveaux agents d'immuno-oncologie de différentes classes comme les inhibiteurs des points de contrôles immunologiques PD-1 et CTLA-4 actuellement en développement. L'étude en cours a démontré, sur des modèles murins orthotopiques de carcinome hépatocellulaire (CHC), que l'association LIVATAG® avec ces agents immuno-oncologiques augmente l'activité anticancéreuse (réduction du volume tumoral). Plus précisément, l'administration de LIVATAG® combinée à ces anticorps est associée à une augmentation de la population des cellules T circulantes, en cohérence avec la réduction du volume tumoral observé.

Sources : [www.onxeo.com/fr/](http://www.onxeo.com/fr/) et <http://www.onxeo.com/fr/onxeo-annonce-first-outcomes-livatag-preclinical-plan/>

---

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 42 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Catherine Regnault-Roger, Jean Féger, Damien Salauze.