



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° 54

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

Lu pour vous

1. Du « rififi » dans le monde de la diffusion scientifique

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Bactériophage et système immunitaire : jamais l'un sans l'autre ! (F)
3. Syndrome de l'intestin irritable et bactérie probiotique : une nouvelle cible de médicaments antalgiques (P)
4. Cancer du pancréas : une étude « multiomique » révèle une nouvelle cible de traitement (P)
5. Une innovation en matière de traitement de la dépendance au cannabis (F)
6. L'ajoène, un potentialisateur d'antibiotiques (F)

Santé & Environnement

7. L'ibuprofène, un nouveau perturbateur endocrinien (C)

« Biotechs » dans le domaine de la santé

8. SENSOME
9. IMASCAP

1. Du « rifi » dans le monde de la diffusion scientifique

Le monde de l'édition scientifique est en profonde restructuration et le chemin parcouru vers la science ouverte est sans retour. Si certains éditeurs l'ont bien saisi, et l'accompagnent, les négociations se tendent entre les institutions publiques et les éditeurs qui campent sur leurs positions. Les chercheurs doivent être conscients de ces enjeux et s'associer à l'évolution du paysage de la diffusion de l'information scientifique.

Pourquoi les négociations se tendent-elles entre les institutions publiques et les éditeurs ? En partie, à cause de la difficulté de financer les hausses récurrentes des prix d'abonnement et, surtout, avec la convergence internationale pour développer une science ouverte. Maintenir les articles scientifiques derrière des barrières payantes apparaît aujourd'hui comme une pratique obsolète qui nuit à la circulation rapide des données scientifiques et qui n'est plus acceptable. La science ouverte ne se résume pas au libre accès à la production scientifique. C'est aussi en terminer avec la cession des droits des auteurs au profit des éditeurs, car la science ouverte doit non seulement être accessible, mais aussi librement réutilisable.

De nombreux exemples illustrent cette tension qui monte. En Allemagne, l'accès aux revues Elsevier est en danger pour des centaines d'universités. Les négociations menées depuis plus de deux ans n'aboutissent pas à une solution satisfaisante et les universités s'apprêtent à ne pas renouveler les abonnements pour 2018. Les négociateurs allemands demandent notamment l'établissement de contrats mieux adaptés aux services attendus, avec inclusion dans le prix des abonnements, le libre accès immédiat pour les articles des auteurs issus des institutions concernées.

En France, les désabonnements ont commencé dans plusieurs bibliothèques universitaires depuis déjà quelques années. Le climat est également tendu dans les négociations en cours ou à venir avec des éditeurs majeurs comme l'illustre une récente tribune de Libération, ainsi que le point d'actualité de l'INSMI (décembre 2017) sur les négociations françaises avec Springer, qui conclut même à la nécessité d'envisager un risque de coupure des accès.

Le monde de l'édition scientifique est en profonde restructuration depuis plusieurs années et le chemin parcouru vers la science ouverte, associée au développement de nouveaux modèles de diffusion et de partage des données scientifiques, est sans retour. Si certains des grands éditeurs ont bien saisi ce besoin d'évolution à l'ère du numérique, et l'accompagnent, d'autres, au contraire, campent sur leurs positions pour profiter jusqu'au bout des revenus financiers importants, que l'ancien modèle leur garantit. Les chercheurs doivent être conscients de ces enjeux et doivent s'associer à cette évolution du paysage de la diffusion de l'information scientifique.

Source : openaccess.disc@inserm.fr

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Bactériophage et système immunitaire : jamais l'un sans l'autre !

Face à l'augmentation croissante de la résistance des bactéries aux antibiotiques, la bactériophagothérapie (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Bactériophagothérapie>) connaît actuellement un regain d'intérêt, notamment en Europe (voir Lettre scientifique n° 35). Deux équipes de l'Institut Pasteur — le groupe Interactions bactériophages — bactéries chez l'animal et l'unité Immunité innée (Inserm U1223), en collaboration avec une équipe du Georgia Institute of Technology (Atlanta, États-Unis), viennent de démontrer que l'action des bactériophages doit nécessairement s'appuyer sur celle du système immunitaire de l'hôte pour être efficace.

Utilisant la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, bactérie résistante aux carbapénèmes, impliquée dans des infections respiratoires graves et classée par l'OMS parmi les quatre plus menaçantes, au niveau mondial, pour des phénomènes de résistance aux antibiotiques, les chercheurs ont pu montrer que chez des souris ayant un système immunitaire sain (« immunocompétents »), le traitement par bactériophagothérapie est efficace. Cependant, si les phages agissent rapidement pour lutter contre l'infection, au bout de 24 à 48 heures, certaines bactéries deviennent naturellement résistantes à ces phages qui ne peuvent plus assurer leur rôle. Le système immunitaire inné et, au tout premier plan, les polynucléaires neutrophiles, prend alors en relais la destruction de ces bactéries. Ceci a été confirmé par une étude menée *in silico* démontrant que la réponse innée doit assurer entre 20 % et 50 % de la

destruction des bactéries pour que le traitement par bactériophagothérapie soit efficace, et ce en l'absence ou en présence de phénomènes de résistance aux phages.

Ce type de traitement nécessitera donc de sélectionner les patients susceptibles d'en bénéficier en prenant en compte leur statut immunitaire. Les chercheurs entendent maintenant décrypter précisément les voies immunitaires impliquées et les mécanismes sous-jacents. En parallèle, des essais cliniques sont en cours, notamment l'essai Phagoburn financé par le 7^e Programme-cadre de l'Union européenne, sur des infections cutanées chez de grands brûlés.

Source : Roach DR, Leung CY, Henry M, Morello E, Singh D, Di Santo JP et al. Synergy between the Host Immune System and Bacteriophage Is Essential for Successful Phage Therapy against an Acute Respiratory Pathogen. *Cell Host Microbe*. 2017; 22(1): 38–47.e4. doi : 10.1016/j.chom.2017.06.018.

3. Syndrome de l'intestin irritable et bactérie probiotique : une nouvelle cible de médicaments antalgiques.

Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie chronique (chez 5 % de la population), invalidante, caractérisée par des douleurs abdominales associées à des troubles du transit et actuellement sans réel traitement efficace.

Or, il s'avère que l'activité probiotique (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Probiotique>) de la bactérie *Echerichia coli* Nissle 1917 (du nom du médecin allemand Alfred Nissle qui avait isolé cette souche des selles d'un soldat de la Première Guerre mondiale qui était le seul de son unité ne souffrant pas de dysenterie...) a récemment été utilisée par voie orale comme traitement alternatif du syndrome de l'intestin irritable, sans que l'on sache par quel(s) mécanisme(s) agissent ces facteurs bactériens.

C'est dans cette optique que des chercheurs de l'Université de Toulouse viennent de démontrer que cette bactérie produit de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), qui se lie à un acide aminé et à un acide gras pour former un lipopeptide capable de passer la barrière intestinale et de libérer localement le GABA. Ce dernier, en se liant à ses récepteurs GABA_B diminue l'activation des neurones sensitifs et diminue la douleur. Le GABA n'a en revanche pas la capacité de franchir, seul (sans son acide gras), la barrière intestinale. Sur une préparation de neurones sensitifs de souris en culture, mimant l'hypersensibilité de ces neurones au calcium, un tel lipopeptide de synthèse (C12AsnGABAOH) a inhibé l'augmentation des flux calciques induits par la capsaïcine (le produit actif du piment). Cette propriété antalgique du lipopeptide a été également démontrée *in vivo* sur un modèle murin d'hypercontractions abdominales.

Cette importante découverte, publiée dans la revue *Nature Communications* démontre non seulement l'importance d'une meilleure connaissance du (des) mode(s) d'action des probiotiques (actuellement très en vogue, étant donné leur excellent rapport bénéfices – risques par rapport aux morphiniques), mais aussi le potentiel thérapeutique des lipopeptides produits par le microbiote intestinal.

Source : Pérez-Berezo T, Pujo J, Martin P, Le Faouder P, Galano JM, Guy A et al. Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *Nat Comm*. 2017; 8(1): 1314. doi : 10.1038/s41467-017-01403-9.

4. Cancer du pancréas : une étude « multiomique » révèle une nouvelle cible de traitement

Avec moins de 5 % de survie à 5 ans, le cancer du pancréas affiche les plus sombres pronostics de tous les cancers. Du fait de la combinaison de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux qui génèrent des profils très hétérogènes de la maladie, il est très important de pouvoir distinguer les différents types de patients en fonction de leur profil de susceptibilité aux traitements disponibles.

Dans ce but, dans le cadre du programme de recherche en génomique des cancers « Cartes d'identité des tumeurs », initié et soutenu par la Ligue nationale contre le cancer, une équipe marseillaise (Inserm/CNRS/Université Aix Marseille et Institut Paoli-Calmette) en collaboration avec l'Université de Wisconsin (États-Unis) a généré une banque de cellules issues de quelque 200 tumeurs pancréatiques humaines vivantes. La caractérisation globale de l'ensemble des altérations de l'expression des gènes, ainsi que des modifications épigénétiques de méthylation de l'ADN par analyse « multiomique » a révélé l'existence de deux principaux sous-types de tumeurs, ainsi que des voies de signalisation impliquées dans le dialogue entre les cellules cancéreuses et les cellules stromales (les cellules de l'environnement immédiat de la tumeur).

L'analyse multiomique de ces voies suggère donc non seulement de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement de ce redoutable cancer, notamment l'emploi de l'ézétimibe

(<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ézétimibe>), mais révèle aussi une interaction complexe entre les cellules tumorales et le stroma.

Source : Nicolle R, Blum Y, Marisa L, Loncle C, Gayet O, Moutardier V et al. Pancreatic adenocarcinoma therapeutic targets revealed by tumor-stroma cross-talk analyses in patients-derived xenografts. *Cell Rep* 2017 Nov 28; 21(9): 2458–70. doi : 10.1016/j.celrep.2017.11.003

5. Une innovation en matière de traitement de la dépendance au cannabis

Dans ce travail, les auteurs rappellent que les états pseudo-psychotiques aigus induits par le cannabis (*cannabis-induced acute psychotic-like states* ou CIAPS) sont un problème croissant et majeur de santé publique, mais leurs mécanismes neurobiologiques sous-jacents sont mal connus. L'utilisation d'antipsychotiques et de benzodiazépines contre ces CIAPS est limitée par des effets secondaires ou par leur capacité à traiter uniquement certains aspects de la psychose. Ainsi, des traitements à large spectre plus efficaces sont-ils nécessaires. Bien que le blocage du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB₁) ait été suggéré comme moyen thérapeutique contre les CIAPS, l'utilisation d'antagonistes complets du récepteur CB₁ orthostérique est fortement limitée par des effets secondaires non désirés, mais aussi par une faible efficacité. Or, il a été montré récemment que la prégnénolone agissait comme un puissant inhibiteur sélectif du signal allostérique endogène des récepteurs CB₁. Ainsi, les auteurs ont-ils testé chez la souris l'utilisation thérapeutique potentielle de la prégnénolone contre les effets psychotiques aigus du delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC ou THC). Ils ont montré que la prégnénolone bloque un large spectre d'endophénotypes induits par le THC typiquement associés à des états pseudo-psychotiques, incluant des déficiences, des fonctions cognitives, de la synchronisation somato-sensorielle et de l'interaction sociale. Afin de capter les symptômes psychotiques induits par le THC (par exemple, les délires perceptuels), les auteurs ont adapté un paradigme comportemental fondé sur des associations entre différentes modalités sensorielles et de dévaluation sélective chez la souris, permettant la mesure des représentations sensorielles mentales. En agissant sur les récepteurs CB₁ de l'hippocampe, le THC entravait le traitement correct des représentations sensorielles mentales (test de réalité) d'une manière antipsychotique et sensible à la prégnénolone. Ce travail montre que les inhibiteurs sélectifs du signal mimant les effets de la prégnénolone peuvent être considérés comme de nouveaux outils thérapeutiques prometteurs pour traiter les CIAPS.

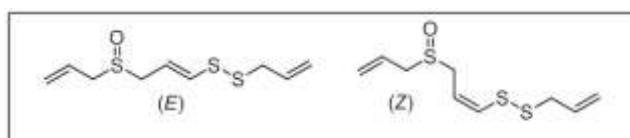
Source : Busquets-Garcia A, Soria-Gómez E, Redon B, Mackenbach Y, Vallée M, Chaouloff F, et al. Pregnenolone blocks cannabinoid-induced acute psychotic-like states in mice. *Mol Psychiatry*, 2017; 22(11): 1594–1603.

6. L'ajoène, un potentialisateur d'antibiotiques

La lutte contre l'antibiorésistance est devenue une priorité mondiale. Toutes les voies de recherche méritent donc d'être explorées. Ainsi, pour lutter contre les infections répétées et résistantes affectant notamment les malades atteints de mucoviscidose, des chercheurs danois ont montré les effets de l'ajoène (<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ajoène>), un composé organosulfuré — disulfure insaturé formé par la liaison de trois molécules d'allicine — formé lorsque l'ail (*Allium sativum*) est broyé ou haché. Celui-ci augmenterait fortement l'efficacité des antibiotiques.

De précédentes études avaient montré que l'ajoène exerce des propriétés antioxydantes, comme nombre de composés disulfures, mais également des propriétés antithrombotiques. Elles avaient également montré que l'ajoène synthétique permettait de déstabiliser suffisamment le biofilm des souris contaminées par *P. aeruginosa* pour que leurs défenses naturelles puissent venir à bout du biofilm, ainsi qu'une réduction significative de l'infection pulmonaire.

Stéréo-isomères de l'ajoène



Les bactéries *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* sont la cause de nombreuses infections nosocomiales et comptent parmi les agents pathogènes des voies respiratoires les plus courants chez les patients atteints de mucoviscidose. Polyvalentes, ces deux bactéries échappent aux systèmes immunitaires qu'elles colonisent et infectent en formant des biofilms, c'est-à-dire en adhérant les unes aux autres pour gagner en résistance, ce qui altère l'efficacité des antibiotiques.

La communication entre les bactéries composant le biofilm est dépendante de petites molécules nommées ARN régulateurs. L'ARN est en principe l'étape entre la lecture de l'ADN et la synthèse de la protéine correspondante. Cependant, certaines séquences d'ARN n'ont pas pour but de guider la fabrication d'une protéine, mais de réguler la fonction d'autres ARN en se fixant dessus, ce qui a pour effet de les inactiver. En agissant sur certains ARN régulateurs précis de ces bactéries, il est ainsi possible d'empêcher la communication entre les bactéries et de déstabiliser le biofilm, laissant le champ libre à l'antibiotique pour agir efficacement. Les nouveaux travaux des chercheurs danois ont montré que l'ajoène permettait cette déstabilisation du biofilm en diminuant le nombre des ARN régulateurs à la fois dans *P. aeruginosa* et *S. aureus*.

Rappelons au passage que le vaccin de Valneva contre *P. aeruginas* n'a pas eu les effets escomptés sur la mortalité.

Sources : Jacobsen TH, van Gennip M, Phipps RK, Shanmugham MS, Christensen LD, et al. Ajoene, a sulfur-rich molecule from garlic, inhibits genes controlled by quorum sensing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(5): 2314–25.

Jacobsen TH, Warming AM, Vejborg RM, Moscoso JA, Stegger M, et al. A broad range quorum sensing inhibitor working through sRNA inhibition. *Sci Rep* 2017; 7: 9857. doi: 10.1038/s41598-017-09886-8

Santé & Environnement

7. L'ibuprofène, un nouveau perturbateur endocrinien

On savait déjà, par une étude franco-danoise antérieure, que les antalgiques les plus prescrits et délivrés sans ordonnance dans le monde que sont le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène, lorsqu'ils sont consommés par 70 % des femmes enceintes, multiplient le risque de cryptorchidie (non-descente du testicule dans les bourses) par un facteur allant de 2 pour le paracétamol à près de 5 pour l'ibuprofène. En raison d'un effet cocktail, ce risque peut même atteindre 16 % lorsque ces antalgiques sont associés.

Dans une étude multicentrique associant une équipe Inserm — École des hautes études en santé publique de Rennes, plusieurs équipes danoises, une équipe nantaise (Laboratoire d'étude des résidus et contaminants dans les aliments) et le CHU de Rennes, des chercheurs viennent de démontrer que, lors d'une prise prolongée d'ibuprofène, cet effet de type perturbateur endocrinien altère aussi la physiologie testiculaire chez l'adulte. Ces résultats sont publiés dans la revue PNAS (Comptes rendus de l'Académie américaine des sciences).

Dans un essai clinique incluant des hommes de 18 à 35 ans, 14 d'entre eux ont reçu 2 comprimés de 600 mg d'ibuprofène par jour, et les 17 autres un placebo. Contrairement à ceux absorbant le placebo, les individus recevant de l'ibuprofène présentaient certes des taux de testostérone normaux, mais une forte élévation compensatrice de la l'hormone lutéinisante (LH, sécrétée par l'hypophyse, qui stimule la production de testostérone), suggérant que le testicule produisait difficilement la testostérone (mécanisme compensateur d'une forme d'hypogonadisme iatrogène). De plus, l'exposition directe de fragments de testicule en culture à des doses d'ibuprofène équivalentes à celles de l'essai clinique diminue fortement la production de testostérone, tout en affectant d'autres hormones testiculaires. Ces cultures, comme celles d'une lignée cellulaire humaine produisant des stéroïdes, montrent que l'ibuprofène agit comme un véritable perturbateur endocrinien en inhibant plusieurs gènes-clés des cellules endocrines du testicule. À ce stade, on ne sait pas si ces effets peuvent être observés pour des doses plus faibles d'ibuprofène et on ne sait pas si ces effets sont réversibles, ou pas.

Les auteurs concluent qu'il ne faut pas, pour autant, condamner ces antalgiques « historiques » à la condition d'être vigilant lorsqu'ils sont administrés de manière chronique et à plus ou moins fortes doses (sportifs de haut niveau, malades rhumatisants, etc.). De toute façon, une surveillance hormonale plus régulière et approfondie s'impose pour évaluer le rapport bénéfices — risques chez ces personnes.

Source : Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL, Dalgaard MD, De Masi F, Munkbøl CH, et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 2018; Jan 8. pii : 201715035. doi : 10.1073/pnas.1715035115

« Biotechs » dans le domaine de la santé

8. SENSOME

Spin off de l'École Polytechnique en 2014, Sensome a mis au point un dispositif médical qui devrait bouleverser l'approche d'un problème de santé affectant 120 000 personnes chaque année en France. Un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique se produit quand un vaisseau du cerveau est tout à coup obstrué par un caillot. Fatal une fois sur cinq, il se traduit trois fois sur quatre par des séquelles à vie. Lorsqu'il survient, une course contre la montre est engagée.

Sensome (ex-Instent) développe des capteurs permettant d'identifier les tissus biologiques pour en équiper le matériel médical invasif. Son premier produit, un guide à usage unique pour le traitement de l'AVC ischémique, pourrait obtenir le marquage CE, dès 2019.

La technologie innovante de Sensome, une fois intégrée à n'importe quel dispositif médical, permet d'identifier les tissus biologiques directement en contact avec le capteur. Cette technologie combine des capteurs d'impédance micrométriques capables de communiquer sans fil et des algorithmes d'apprentissage machine permettant une analyse en temps réel extrêmement précise du tissu.

Pour son premier produit, Sensome intègre ses capteurs sur un guide pour le traitement de l'AVC ischémique. Quand un vaisseau sanguin est obstrué par un caillot, des millions de cellules nerveuses meurent toutes les minutes. Selon la composition du caillot, le type d'outil utilisé peut avoir un impact considérable sur le temps pour rétablir le flux sanguin, temps qui varie de quelques minutes à plusieurs heures.

Si l'imagerie indique au neuroradiologue là où se trouve le caillot, elle ne permet pas d'en déterminer la nature. Or deux types de caillots existent, le blanc et le rouge. Le blanc est constitué essentiellement de fibrine, tandis que le second est constitué de globules rouges. L'intervention rapide n'est pas la même dans les deux cas : aspiration dans le cas du caillot blanc, technologie d'extracteur d'endoprothèse (« *stent retriever* »), dans le cas du rouge.

Le guide connecté de Sensome aidera à sélectionner pour chaque patient l'outil le plus adapté. Il est doté d'électrodes microscopiques en or, intégrées dans un film polymère de dix micromètres d'épaisseur. Les tissus rencontrés sont soumis à un balayage de signaux électro-sinusoïdaux précis. En fonction de sa composition, chaque tissu biologique réagit différemment à ce signal. La distinction se fait avec une fiabilité supérieure à 99 %.

« *Le premier test clinique chez l'homme devrait avoir lieu en 2018* » selon Franz Bozsak, Président de Sensome, qui a cofondé la « *start-up* » avec Abdul Barakat, Professeur au Laboratoire d'Hydrodynamique de l'École Polytechnique.

Sources :

- 1) Vandeginste P. Sensome réinvente le traitement des accidents cérébraux. La Recherche, novembre 2017, p. 34.
- 2) www.sensome.com

9. IMASCAP

Imascap a développé une technologie numérique brevetée d'automatisation de l'anatomie du patient, en vue d'implanter des prothèses de l'épaule personnalisées. Jean Chaoui, Président-Fondateur d'Imascap, explique : « *Notre solution permet de gagner beaucoup de temps dans le design de la prothèse que l'on pourra prochainement imprimer en 3D, alors que le chirurgien sera guidé dans son acte par la réalité augmentée* ».

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 54 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Pierre Goullé,