

ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE 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° 71

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. Les termes en gras et en vert sont définis dans la Dictionnaire Acadpharm (dictionnaire.acadpharm.org).

SOMMAIRE

Mise au point

1. **Maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et microbiote (3/5)**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Maladies neurodégénératives et biomarqueurs cutanés (P)**
3. **De nouveaux peptides à activité antibiotique (F)**
4. **Du nouveau dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : la dapagliflozine (C)**
5. **Du goût et des odeurs en thérapeutique (F)**
6. **Bien choisir les souches bactériennes utilisées comme probiotiques (P)**
7. **Un substitut au glyphosate ? (F)**

Santé et environnement

8. **Boissons sucrées et risques de cancers (C)**

Les « Biotechs » dans le domaine de la santé

DEINOVE

Mise au point

1. Maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et microbiote (3/5)

A. Microbiote et maladie de Parkinson

On pense actuellement que les patients atteints de la **maladie de Parkinson** ont perdu environ 60 % des neurones dopaminergiques dans la substance noire (« *substantia nigra* ») impliquée dans le mouvement. Depuis une vingtaine d'années, les chercheurs ont montré que des facteurs environnementaux pouvaient être potentiellement liés au développement de la maladie : pesticides, solvants organiques, amines hétérocycliques, infections respiratoires et intestinales, inflammation. À l'inverse, d'autres facteurs, comme le fait de fumer, de boire du café, ou faire de l'exercice, ont été associés à une réduction du risque de développement de la maladie. Toutes ces recherches ont mené à penser que l'origine génétique de la maladie n'était pas suffisante et nécessitait d'aller plus loin.

Ce qui caractérise cette maladie est la présence de **corps de Lewy** au niveau cérébral. Ces corps sont constitués par une agrégation de la protéine **α -synucléine** qui a été retrouvée dans les systèmes nerveux des bulbes olfactifs et du tractus digestif avec comme conséquences une neuro-inflammation du côlon et une constipation. La présence de la protéine α -synucléine, à ces différents niveaux, précède de plusieurs années l'apparition des troubles moteurs caractéristiques de la maladie. Des travaux très récents ont montré qu'à partir de là, la maladie va se répandre progressivement depuis les systèmes nerveux périphériques vers le système nerveux central via le nerf vague.

En quoi le microbiote intestinal est-il concerné ?

En premier lieu, il a été montré que dans un modèle de souris génétiquement modifiée pour produire l' α -synucléine, les souris axéniques ne présentaient aucun symptôme de la maladie par rapport aux souris conventionnelles de même lignée. En outre, le transfert du microbiote d'un patient atteint de la maladie de Parkinson chez cette souris axénique reproduit tous les symptômes de la maladie.

En deuxième lieu, il a été montré que chez les malades, la composition du microbiote était modifiée et en état de **dysbiose**, avec notamment une diminution du nombre de gènes impliqués dans le métabolisme produisant des acides gras à chaînes courtes (acides produits dans le tractus digestif par les Firmicutes).

En troisième lieu, il a été montré, chez la souris, que l' α -synucléine migrait de l'intestin vers le cerveau via le nerf vague. Enfin, de façon assez surprenante, on trouve des résultats très voisins de ceux trouvés dans les états dépressifs : diminution des bactéries du phylum Firmicutes à propriétés anti-inflammatoires (genres *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*) et augmentation des bactéries du phylum Proteobacteria (genre *Ralstonia*) à propriétés proinflammatoires. Pour les chercheurs, c'est cette dysbiose proinflammatoire qui déclencherait la modification de l' α -synucléine.

Comme précédemment, faire appel à un transfert de microbiote fécal et/ou aux psychobiotiques permettrait de clarifier la situation.

Sources :

Scheperjans FP, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*. 2015 Vol. 3, p. 350. doi:10.1002/mds.26069

Fang X. Potential role of gut microbiota and tissue barriers in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Neurosci*. 2016; 126(9): 771–6.

Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochem Int*. 2018; 120: 149–163.

Chapelet G, Leclair-Visonneau L, Clairembault T, Neunlist M, Derkinderen P. Can the gut be the missing piece in uncovering PD pathogenesis? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 (12). pii: S1353-8020(18)30499-1

Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end. *Mov. Disord*. 2019 (17). doi: 10.1002/mds.27556

B. Microbiote et Maladie d'Alzheimer

Depuis quelques années, plusieurs travaux se sont intéressés à l'implication du microbiote intestinal dans la maladie d'Alzheimer (MA), et plus particulièrement aux bactéries pathogènes responsables d'une **dysbiose intestinale**.

C'est en 2008 qu'a été mis en évidence le rôle possible d'un pathogène buccodentaire (*Porphyromonas gingivalis*) dans cette pathologie. Ce travail n'a eu que peu de suite, au plan scientifique, jusqu'au début de l'année 2019 où un travail très important a confirmé cette hypothèse.

Cette bactérie dispose en effet de facteurs de virulence maintenant bien connus (lipopolysaccharide ou LPS, Capsule, *Fimbriae*) et est aussi à l'origine de la sécrétion de plusieurs protéines toxiques appelées gingipaines qui

sont transportées à la surface de la bactérie par un complexe protéique appelé système de sécrétion de type IX (T9SS). Ce sont des cystéine-protéases.

On en connaît 3 : la lysine gingipaine (Kgp), l'arginine A gingipaine (RgpA) et l'arginine B gingipaine (RgpB). Elles possèdent des activités de type **adhésine** et de type **protéase** qui vont permettre l'adhésion de la bactérie aux tissus buccaux et promouvoir l'invasion des tissus gingivaux en dégradant la matrice protéique (**fibrinogène** et **collagène**) qui les protège. Les auteurs ont étudié, de manière approfondie, les relations entre *P. gingivalis* et MA en travaillant sur des tissus cérébraux, du liquide céphalo-rachidien et de la salive de patients, vivants ou morts, de la MA.

Les auteurs ont d'abord montré par technique immunohistochimique que les gingipaines sont colocalisées avec la protéine tau, qu'il existait une différence très importante de RgpB et Kgp dans les tissus de MA par rapport aux tissus normaux, et qu'il existait une corrélation étroite entre la charge en RgpB et Kgp et la charge en protéine tau, responsable des symptômes de démence, corrélation qui existait aussi dans les tissus venant de patients apparemment normaux. Cela confortait le concept selon lequel il existerait un stade préclinique qui, s'il était dépisté à temps, permettrait de mieux prendre en charge la MA.

Ils ont ensuite montré la présence de l'ADN de *P. gingivalis* dans les échantillons de salive et de liquide céphalo-rachidien en effectuant une polymérisation par réaction en chaîne, détectant le gène *hmuY* considéré comme spécifique de cette bactérie. Après la colocalisation des gingipaines et de la **protéine tau**, ils ont pu démontrer l'activité protéolytique de RgpB et Kgp sur la protéine tau. Le fait que RgpB et Kgp soient des cystéine-protéases, ils ont eu l'idée de les traiter par l'iodoacétamide, inhibiteur irréversible de ces enzymes. Ils ont pu démontrer son efficacité sur les gingipaines en utilisant des cellules SH-SY5Y qui expriment des formes de haut poids moléculaire de la protéine tau et ont développé une série de petites molécules dénommées « COR » visant l'inhibition de l'activité. Pour expliquer l'aspect physiopathologique de la MA, ils ont travaillé dans un deuxième temps sur des souris âgées de 44 semaines qui ont reçu par voie orale différentes charges de *P. gingivalis*. Grâce à ce modèle, ils ont pu mettre en évidence qu'il en résultait une infiltration cérébrale et l'induction du marqueur stéréotypique A β 1–42 de la MA, que l'A β 1–42 avait une activité antibactérienne vis-à-vis de *P. gingivalis*, et que l'administration orale d'un inhibiteur de Kgp était efficace pour traiter l'infection cérébrale et prévenir la perte de neurones au niveau de l'hippocampe. À la fin de leur publication, les auteurs disent que des essais chez l'homme de ces inhibiteurs de gingipaines étaient en cours.

Ce dernier point est très important, car les essais de traitement par différents antibiotiques, notamment le métronidazole, ne permettent pas d'éradiquer la bactérie. Le traitement proposé actuellement repose sur la sensibilité de *P. gingivalis* à l'oxygène et consiste à injecter de l'eau oxygénée dans les tissus des gencives infectées. Mais, ce traitement n'a qu'un impact limité. Plusieurs propositions de vaccins ont été faites en vue de traiter les infections parodontales, mais, apparemment, il n'y a rien concernant une activité préventive dans la MA. À noter cependant, le travail et le dépôt d'un brevet européen d'une équipe australienne sur la réponse immunitaire des cellules T vis-à-vis du complexe RgpA – Kgp.

À côté de ce traitement, l'utilisation des inhibiteurs de gingipaines n'est pas sans poser des questions notamment liées au fait que les gingipaines possèdent des activités enzymatiques variées et qu'il est peu probable qu'un nombre limité de molécules soit suffisant pour bloquer le vaste répertoire des gingipaines. En outre, un groupe de chercheurs commencent à travailler sur la genèse des gingipaines en ciblant les gènes impliqués dans le système de transport T9SS, afin de bloquer le fonctionnement de ce système de sécrétion et empêcher le recrutement des gingipaines par le T9SS. Ce travail, qui nécessite d'être approfondi, apporte de nouveaux éléments concernant la physiopathologie de la MA, la possibilité de faire un diagnostic éventuellement précoce de la maladie, la possibilité de traitement préventif par vaccination et de traitement curatif via de nouvelles molécules (à suivre...).

Sources:

Gmiterek A, Wojtowicz, Mackiewicz Radwan-Oczko M, P, Kantorowics, et al. The unique *hmuY* gene sequence as a specific marker of *Porphyromonas gingivalis*. PLOS ONE 8, e67719 (2013).

Dominy SS, Lynch L, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Sci. Adv. 2019; 5: eaau3333 23 January 2019. doi: 10.1126/sciadv.aau3333

Singh Rao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's disease. Alzheimer's and dementia 2008; 4: 242–250. doi: 10.1155/2015/137357

Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. FEMS Microbiology Letters, 2012; 333: 1–9. doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x

Essai de tolérance chez l'homme des « COR ».

<https://www.businesswire.com/news/home/20181024005522/en/Cortexyme-Announces-Phase-1-Data-Demonstrating-COR388>

2. Maladies neurodégénératives et biomarqueurs cutanés

Il a été précédemment démontré que le stress oxydant dû à une exposition aux rayonnements ultraviolets UV induisait l'agrégation et l'accumulation, dans la peau, de protéines amyloïdogènes, typiquement associées aux troubles neurodégénératifs, mais nombre de ces résultats ont été discutés. Une équipe de l'Université McGill (Montréal, Québec) a analysé des prélèvements de peau humaine saine provenant de femmes d'âges différents (régions auriculaires ou lissage) prélevés en France, puis congelés. L'utilisation de l'immunohistochimie (IHC) et de l'imagerie tissulaire par spectrométrie de masse (MALDI-MSI) a permis de mettre en évidence et de localiser au niveau épidermique l' α -synucléine, la protéine tau et le peptide A β 34. L'IHC et l'analyse par immunofluorescence nucléaire d'images confocales ont permis de déterminer une localisation nucléaire de tau. Des marqueurs inflammatoires, telles la thymosine β -4, la psoriasine, ont également été détectés dans le même ensemble d'échantillons. La thymosine β -4 a été aisément détectée dans tous les échantillons et localisée au niveau de l'épiderme et certaines régions du derme. L'imagerie de l' α -synucléine, ou de la protéine tau, a révélé que leur présence était similaire entre les échantillons jeunes et âgés de l'étude. Ces nouvelles données seront à compléter sur une cohorte plus importante et chez des patients.

Source : Akerman SC, Hossain S, Shobo A, Zhong Y, Jourdain R, et al. Neurodegenerative Disease-Related Proteins within the Epidermal Layer of the Human Skin. *J Alzheimers Dis.* 2019 ; 69(2): 463–478. doi: 10.3233/JAD-181191

3. De nouveaux peptides à activité antibiotique

Des chercheurs de l'université de Rennes 1 et de l'Inserm sont à l'origine de deux nouveaux antibiotiques potentiels, les peptides Pep16 et Pep19, actifs contre des souches multirésistantes, non toxiques et sujets à l'apparition limitée de résistances.

Selon Brice Felden, Directeur du laboratoire « ARN régulateurs bactériens et médecine », Inserm U1230, à Rennes : « *Tout est parti d'une découverte fondamentale en 2011. Nous nous sommes rendu compte qu'une toxine fabriquée par les staphylocoques dorés, dont le rôle était de faciliter l'infection, était également capable de tuer d'autres bactéries présentes dans notre organisme. Nous avons ainsi identifié une molécule qui possédait une double activité, toxique et antibiotique. Nous nous sommes dit que si nous arrivions à dissocier ces deux activités, nous serions capables de créer un nouvel antibiotique dépourvu de toxicité sur notre organisme* ».

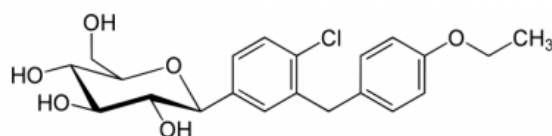
En collaboration avec l'équipe de Michèle Baudy-Floc'h, chimiste au sein de l'Institut des Sciences chimiques de Rennes (ISCR), une nouvelle famille de **peptidomimétiques** a été synthétisée. En « cyclisant » le peptide linéaire bactérien connu, la toxine PepA1, ils ont obtenu un peptide circulaire de 7 acides aminés, améliorant ainsi la stabilité. Puis, ils en ont remplacé certains par des acides aminés synthétiques (qui n'existent pas dans la nature) de façon à augmenter leur activité antimicrobienne.

Sur la vingtaine de molécules générées, deux composés se sont révélés actifs contre des souches bactériennes pathogènes régulièrement associées à des résistances aux antibiotiques, et dont l'impact est critique en milieu hospitalier. Parmi elles, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM ; en anglais, MRSA, pour *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) et *Pseudomonas aeruginosa*. Les molécules étaient également efficaces pour traiter des souris atteintes de septicémies sévères et d'infections cutanées, respectivement causées par ces deux bactéries. Par ailleurs, les bactéries exposées aux molécules chez les souris infectées ont développé une résistance limitée, et ce, sur une période de 14 jours.

Aucune toxicité n'a été observée chez l'animal ni sur des cellules rénales et des globules rouges humains aux doses actives. Toutefois, les auteurs reconnaissent que : « *C'est surtout la toxicité qui a été amoindrie. L'activité des composés étudiés n'est pas extraordinaire par rapport à celle des antibiotiques de référence et le nombre de souches bactériennes testées reste limité* ».

4. Du nouveau dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : la dapagliflozine

Plusieurs essais cliniques avaient montré que les inhibiteurs du cotransporteur sodium – glucose rénal (SGLT2, acronyme de *sodium-glucose linked transporter type 2*) réduisaient drastiquement le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) des patients diabétiques de type II. Par ailleurs, cet effet bénéfique ne semblait pas associé au meilleur contrôle glycémique obtenu avec ces médicaments, mais évoquait plutôt un effet direct sur le métabolisme et la fibrose myocardique. Ces médicaments antidiabétiques (famille des « gliflozines ») pouvaient donc, étant donné leur mécanisme d'action des « rénoprotecteurs », bénéficier aussi aux patients non diabétiques souffrant d'IC.



La **dapagliflozine**

Pour tester cette hypothèse, l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine ont été évaluées dans un large essai prospectif chez des patients présentant une IC de grades II, III ou IV du classement de NYHA, avec une fraction d'éjection réduite (< 40 %). Tous les patients recevaient le traitement standard d'une IC (inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste du récepteur à l'angiotensine II, ou l'association **sacubitril - valsartan** avec un **β-bloqueur**) et si besoin une thérapie de resynchronisation ou un défibrillateur implantable. Parmi les 4744 patients inclus, 2373 reçurent en plus de ce traitement standard la dapagliflozine (10 mg/jour) et les autres (2371) un **placebo**, pendant une période de 24 mois. Chaque groupe avait un nombre égal de patients diabétiques (41,8 %). Le critère d'évaluation primaire était un indice composite traduisant la dégradation de l'état clinique (décès lié à l'IC, hospitalisation d'urgence, visite non prévue pour aggravation, *etc.*). Un critère d'évaluation secondaire a aussi été défini à partir de la dégradation de la fonction rénale, des décès toutes causes confondues et la modification du score dit de Kansas City, qui tient compte de la symptomatologie et de l'intolérance à l'exercice physique à 8 mois.

Les résultats sont très nets. La dapagliflozine améliore significativement les deux critères d'évaluation à la fois globalement et au niveau de chacun des éléments les composant. À titre d'exemple, 9,7 % des patients traités par la dapagliflozine furent hospitalisés pour IC contre 13,4 % du groupe placebo, et la mortalité d'origine cardiovasculaire atteignit 9,6 % dans le groupe dapagliflozine contre 11,5 % dans le groupe placebo. Par contre, les patients ayant une IC de grades III et IV ont moins bénéficié des effets positifs de la dapagliflozine que les patients de grade II. Surtout, la dapagliflozine s'est montrée aussi active chez les patients non diabétiques (55 % de l'essai) que chez les diabétiques. Ces résultats très prometteurs permettent d'envisager une extension d'indication de la dapagliflozine à l'IC chez des patients diabétiques, ou pas.

Source : Mc Murray et al. *N Eng J Med*, 2019, Sept 19, doi: 10.1056/NEJMoa1911303

5. Du goût et des odeurs en thérapeutique

Les récepteurs olfactifs et gustatifs ne sont pas uniquement exprimés au niveau de la muqueuse nasale et de la langue, mais aussi dans des tissus non olfactifs et non gustatifs : ces récepteurs sont dits « **ectopiques** ». Par exemple, des récepteurs olfactifs ectopiques ont été identifiés au niveau du sperme, des tissus adipeux, rénal, hépatique, pulmonaire et cardiaque ainsi que dans d'autres tissus au cours des processus de cancérisation (poumon, prostate). Les voies de signalisation de ces différents récepteurs (famille des récepteurs couplés aux **protéines G** ou GPCR) sont spécifiques du type cellulaire dans lequel ils sont exprimés.

Ces récepteurs jouent des rôles clés dans des processus pathophysiologiques très divers : mobilité des spermatozoïdes et leur chimiotactisme, réponse hyperventilatoire en conditions d'hypoxie, régénération et dystrophie musculaire, régulation du métabolisme hépatique des lipides, bronchoconstriction et asthme, différents types de cancer (prostate, mélanome, cancer du sein), cicatrisation, pousse des cheveux et hypopigmentation cutanée.

Les récepteurs gustatifs sont au nombre de six : sucré, umami (savoureux), amer, acide, salé et gras (ce dernier étant toujours débattu entre les tenants d'un sixième goût et ceux qui le considèrent comme un mélange de perception de texture et d'olfaction). Les saveurs salées et acides sont perçues grâce à des canaux ioniques alors que les autres sensations gustatives le sont par des récepteurs à 7 domaines transmembranaires de la famille GPCR. Les récepteurs gustatifs ectopiques sont très nombreux et plusieurs essais cliniques sont en cours dans le diabète

(NCT02444910, NCT03406897, NC03361501). Leur potentiel thérapeutique s'étend aussi vers la régulation de l'appétit et de l'adipogenèse, l'immunité (sécrétion sin-nasale de peptides antimicrobiens), l'inflammation et l'asthme (contrôle des battements ciliaires de l'épithélium pulmonaire, bronchorelaxation).

La recherche dans ce domaine ne fait que commencer puisque seuls 10 % environ des récepteurs olfactifs et gustatifs ectopiques ont été caractérisés sur le plan fonctionnel. Il ne faut plus restreindre ces récepteurs à leurs fonctions olfactives et gustatives, mais plutôt les considérer comme des **chimiorécepteurs** exprimés dans tout l'organisme, offrant ainsi des possibilités thérapeutiques encore inexplorées.

Source: Lee SJ, Depoortere I, Hatt H. Therapeutic potential ectopic olfactory and taste receptors. Nature Reviews Drug Discovery 2019; 18: 118–138, doi: [10.1038/s41573-018-0002-3](https://doi.org/10.1038/s41573-018-0002-3)

6. Bien choisir les souches bactériennes utilisées comme probiotiques

Pour traiter différents troubles gastro-intestinaux, la bactérie *Escherichia coli* Nissle 1917 est utilisée comme **probiotique** depuis plus d'un siècle. Cependant, on sait aussi que certaines souches d'*E. coli* peuvent produire à la fois de « bonnes » molécules responsables de l'effet probiotique, mais aussi de « mauvaises » molécules pouvant induire un cancer colorectal. En 2006, des chercheurs toulousains avaient mis en évidence la présence dans le génome de « Nissle 1917 » un groupe de gènes fonctionnant ensemble pour produire une toxine, la colibactine, caractérisée comme étant ce facteur de virulence capable d'induire un cancer colorectal. C'est en modifiant une petite partie de la protéine ClbP, protéine qui est nécessaire à l'activité probiotique, mais qui active aussi la colibactine, que ces mêmes chercheurs ont pu dissocier les fonctions probiotiques et toxiques de la bactérie. Cette nouvelle souche d'*E. coli* Nissle 1917 modifiée est incapable de produire la **toxine**, mais garde ses propriétés probiotiques.

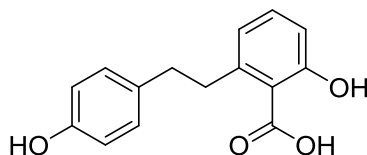
Outre son intérêt thérapeutique évident, cette découverte montre toute l'importance d'étudier, avec plus d'attention, les bactéries utilisées aujourd'hui comme probiotiques et, parallèlement, de refaire l'analyse génomique d'autres souches d'*E. coli* pour savoir si certaines d'entre elles n'auraient pas naturellement cette protéine modifiée et d'avoir ainsi un rôle probiotique sélectif.

Source: Massip C, Branchu P, Bossuet-Grief N, Chagneau CV, Gaillard D, Martin P, et al. Deciphering the interplay between the genotoxic and probiotic activities of *Escherichia coli* Nissle 1917. PLoS Pathog. 2019 Sep 23; 15(9):e1008029. doi: [10.1371/journal.ppat.1008029](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008029)

7. Un substitut au glyphosate ?

Des chercheurs du CNRS, de l'École polytechnique Saclay et de Sorbonne Université (Paris) viennent de mettre en évidence le caractère phytotoxique d'une molécule naturelle (dérivé 2,5-dihydrobenzoxépine) produite par une hépatique (sorte de mousse sauvage) *Radula buccinifera*, la radulanine A. Ce composé pourrait potentiellement être utilisé comme « compétiteur » (et donc herbicide) vis-à-vis d'autres espèces végétales.

La chimie de synthèse a permis de rendre la radulanine A facilement disponible, alors qu'il aurait été plus difficile de l'extraire en grande quantité à partir de la source naturelle. Pour identifier son effet, les chercheurs l'ont placée dans le substrat de culture de plantules d'une plante modèle considérée comme une mauvaise herbe en agriculture. Ils ont observé que celles-ci jaunissaient rapidement, puis mourraient, prouvant de fait l'effet herbicide de la radulanine A, à une dose active proche de celle du glyphosate, l'herbicide de référence.



Structure chimique de la radulanine A

Structure chimique de l'acide lunulaire

La structure de la radulanine A est proche de celle de l'acide lunulaire.

Quoiqu'il en soit, rien n'a été encore démontré sur son usage possible comme substitut du glyphosate. Si les potentiels effets toxiques de cette molécule vis-à-vis de l'Homme et de l'environnement n'ont pas encore été testés, celle-ci pourrait avoir un plus faible impact environnemental que les herbicides de synthèse actuellement utilisés. Sans trop se tromper, on peut s'attendre à l'émergence de nombreux composés doués de **phytotoxicité**, jusque-là ignorés, en raison de la suprématie incontestée (mais jusqu'à quand ?) du glyphosate, sous son nom commercial Roundup.

Santé et environnement

8. Boissons sucrées et risques de cancers

Si la consommation mondiale de boissons sucrées a fortement augmenté ces dernières décennies et que leur impact cardiométabolique est bien établi, très peu d'études prospectives ont été menées concernant l'association entre ces boissons sucrées et le risque de cancer.

Pour répondre à cette importante question, l'étude de cohorte « NutriNet - Santé » a porté sur 101 257 sujets, suivis entre 2009 et 2018. La consommation alimentaire habituelle a été évaluée grâce à des enregistrements de 24 heures répétés (6 en moyenne par participant) portant sur plus de 3300 aliments différents (dont 109 types de boissons sucrées ou édulcorées). Au cours du suivi, la consommation de boissons sucrées s'est bien révélée être associée à un risque plus élevé de cancer (2 193 cas sur 101 257 participants), en particulier de cancer du sein (693 cas). Une augmentation de 100 mL de la consommation moyenne quotidienne de boissons sucrées était associée à une augmentation d'environ 18 % du risque de cancer. En sous-analyses, la consommation de jus de fruits 100 % pur jus et celle de boissons sucrées hors jus de fruits étaient toutes deux associées à un risque plus élevé de cancers. Ces résultats suggèrent donc un rôle important du sucre dans les associations observées. Des mécanismes inflammatoires ou le stress oxydant pourraient jouer un rôle physiopathologique dans ces associations, et ceci, indépendamment de tout lien avec une prise de poids.

Cette étude étant observationnelle, un lien de cause à effet ne peut être formellement établi pour les associations observées, mais les résultats obtenus sont importants dans un contexte de santé publique où la « taxe soda » est débattue au niveau national et international.

Source : Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, et al. Sugar drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. Br Med J, 2019; 366: 12408. doi: 10.1136/bmj.12408

« Biotechs » dans le domaine de la santé

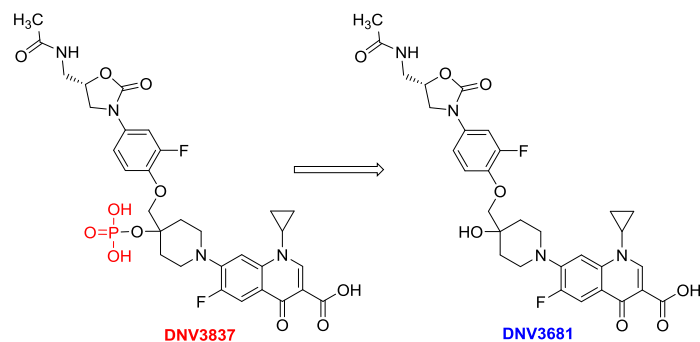
DEINOVE

Selon le positionnement de la société [1], « *DEINOVE est une société de biotechnologie française, leader de l'innovation radicale, qui entend contribuer à relever les défis que représentent la résistance aux antibiotiques et la transition vers un modèle de production biologique pour les industries de la nutrition et de la cosmétique. Pour cela, cette société a développé une expertise dans le domaine des bactéries rares qu'elle sait décrypter, cultiver, optimiser pour en révéler les possibilités insoupçonnées et ainsi leur faire produire à l'échelle industrielle des molécules biosourcées aux activités d'intérêt* ».

Au sein du parc d'activités Euromédecine situé à Montpellier, *DEINOVE* emploie 62 collaborateurs, essentiellement des chercheurs, ingénieurs et techniciens.

Son affichage « en pointe » [2] s'explique par une collaboration avec l'Institut de recherche médicale sur les maladies infectieuses de l'Armée américaine qui a abouti à des résultats « prometteurs » d'un composé contre l'**anthrax**. Ainsi, en septembre 2019, *DEINOVE* a annoncé le lancement de l'essai de Phase II testant le composé DNV3837 en traitement de première intention des infections gastrointestinales sévères. Ce candidat est également évalué par l'USAMRIID (Institut de recherche médicale sur les maladies infectieuses de l'Armée américaine) contre le bacille du charbon (*Bacillus anthracis*) et le bacille de Francis (*Francisella tularensis*), des bactéries classées dans la catégorie « haute priorité » des menaces bioterroristes.

DNV3837 (anciennement dénommé MCB-3837, ou oxarquine est une prodrogue de la molécule DNV3681 (précédemment, le MCB-3681), un antibiotique [3, 4] de synthèse à spectre étroit, molécule hybride composée d'un noyau oxazolidinone et d'un noyau quinolone, qui cible spécifiquement les bactéries **Gram** positif. La molécule a démontré une efficacité significative et supérieure aux traitements de référence (**fidaxomicine** notamment) contre des isolats de *Clostridium difficile*, quelle que soit leur **virulence** (y compris la souche hypervirulente NAP1) ou leur résistance à d'autres antibactériens. Elle présenterait aussi l'avantage d'avoir un impact limité sur le microbiote intestinal chez le volontaire sain.



Par ailleurs, dans le cadre du projet AGIR, mené en collaboration avec l'Institut Charles Viollette (Lille, France), qui déploie une stratégie novatrice pour la découverte de nouveaux agents antimicrobiens, il s'agit de découvrir le potentiel inexploité de micro-organismes rares, qui pourraient produire de nouveaux composés **antibiotiques** ou **antifongiques**.

Cette société développe également des Bioactifs, ingrédients actifs d'origine naturelle, pour inventer la nouvelle génération de **cosmétiques** durables et, de là, dans d'autres domaines, comme la nutrition, voire la santé. En cosmétique, elle a développé et commercialisé PHYT-N-RESIST[®], un actif « anti-âge », à base de phytoène pur, un **caroténoïde** au fort pouvoir anti-oxydant et cicatrisant qui est totalement incolore.

Sources :

1. <https://www.deinove.com/fr/profil>
2. <https://www.tradingsat.com/deinove-FR0010879056/actualites/deinove-guerre-bacteriologique-la-biotech-deinove-en-pointe-avec-le-departement-americain-de-la-defense-862935.html>
3. Freeman J, Pilling DS, *et al.* In Vitro activities of MCB3681 and Eight Comparators against *Clostridium difficile* Isolates with Known Ribotypes and Diverse Geographical Spread. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017, 61: e 02077-16
4. Dalhoff A, Rashid M-U, Kapsner T, Panagiotidis G, Weintraub A, Nord CE. 2015. Analysis of effects of MCB3681, the antibacterially active substance of prodrug MCB3867, on human resident microflora as proof of principle. *Clin Microbiol Infect* 21:767.e1-767.

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 70 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Pierre Bourlioux, Frédéric Bonté, Jean-Michel Guillon.