



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° 72

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.

SOMMAIRE

Mise au point

1. Une réécriture génomique premium (F)

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. La rétigabine bientôt réhabilitée ? (P)
3. Du nouveau dans la dysenterie bacillaire ou shigellose (F)
4. L'usage de thérapies alternatives et complémentaires est-il justifié en cancérologie ? (C)
5. Un nouveau radiopharmaceutique : la [¹⁸F]-fludarabine (P)

Santé et environnement

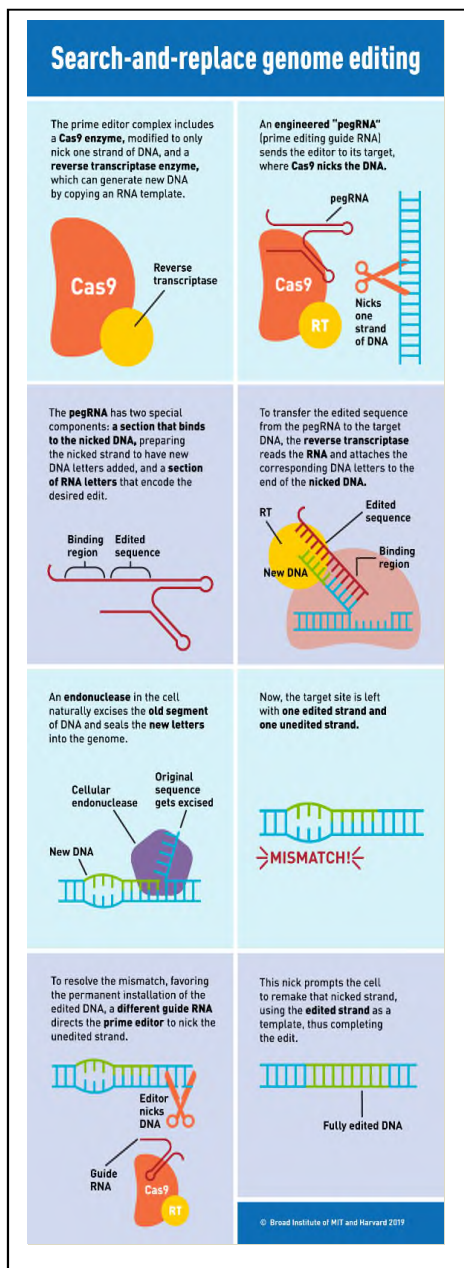
6. Polluants organiques persistants et métastases du cancer du sein (C)

Les « Biotechs » dans le domaine de la santé

AXORUS

1. Une réécriture génomique premium

Les « ciseaux génétiques », utilisant la technique CRISPR-Cas9 (**CRISPR**, *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* et **Cas9**, *CRISPR-associated*) et développés depuis 2012, notamment par Jennifer A. Doudna et Emmanuelle Charpentier [1], sont des constructions génétiques, avec trois séquences ayant un rôle précis : 1 — la séquence d'ADN Cas 9 qui permet à la cellule de produire l'enzyme Cas9 ; 2— la séquence Tracr (*trans-activating crARN*) qui produira un petit ARN non codant ; 3— la séquence Crispr qui produira les ARN guides. Ces derniers, en s'hybridant à l'ARN Tracr et en s'accrochant à l'enzyme Cas9, guideront la protéine jusqu'au lieu du génome à couper. Les ARN guides sont complémentaires d'une séquence cible (proto-espaceur) localisée en amont d'une courte séquence appelée motif de reconnaissance du proto-espaceur ou PAM (*Protospacer adjacent motif*), placée elle-même en amont du point de coupure du double brin d'ADN. Cet outil a permis d'ouvrir de nouvelles perspectives dans la possibilité de modifier le patrimoine génétique, afin de traiter des maladies liées à des gènes défectueux. Mais, son utilisation pose de nouveaux problèmes éthiques.



Le 21 octobre 2019, une publication de l'équipe du Pr David R. Liu, à l'Université de Harvard — Broad Institute et Massachusetts Institute of Technology (Cambridge, MA, États-Unis) — a décrit une invention spectaculaire appelée « *prime editing* » (réécriture génomique premium) qui est un nouvel outil de modification de gènes, avec des avantages par rapport à la technique CRISPR-Cas9, non dénuée d'effets indésirables et néfastes (mutations non désirées du génome). Ils ont apporté plusieurs améliorations, dont la modification de l'endodésoxynucléase 9 en la fusionnant avec une rétrotranscriptase. Cette enzyme chimère est guidée par une molécule ARN (complémentaire de l'ADN en ciblant la partie spécifique du génome). Et, dans cette construction, l'ADN n'est plus coupé, mais seulement entaillé pour permettre la réécriture dans cette entaille. Comme il n'y a pas coupure double brin de l'ADN (ce qui est le cas avec CRISPR-Cas9), il y a moins de risque de cassures de l'ADN. Avec la réécriture génétique premium, la première phase est la modification du brin avec l'endodésoxynucléase 9, suivie d'une seconde étape — sous le contrôle de la rétrotranscriptase — où la séquence désirée des bases nucléotidiques est insérée.

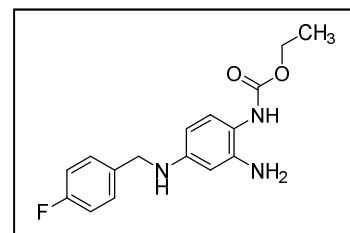
Cet outil a été validé, *in vitro*, sur des cellules animales (neurones de souris) et humaines (dérivées de plusieurs pathologies comme la mucoviscidose, la maladie de Tay-Sachs, la drépanocytose...), avec des résultats très remarquables. Cette invention a été licenciée à la société Prime Medicine, cofondée par le Pr David R. Liu, tout en ouvrant la possibilité à d'autres compagnies d'acquiescer une licence. L'équipe du Pr Liu a mis sa technique à la disposition de la base de données Addgene pour des recherches académiques [3].

Sources :

1. Doudna JA, Charpentier E. *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9.* Science 2014, 346(6213): 12580096. doi:10.1126/science.1258096
2. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblin LW, Levy JM, Chen PJ, Wilson C, Newby GA, Raguram A, Liu DR. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature* (2019). doi:10.1038/s41586-019-1711-4
3. https://www.addgene.org/?gclid=CjwKCAiA5JnuBRA-Eiwa-OggPcnO2JKHFvu7FsWY7LD479BOfXUVUC_tgxIe6QmklAhPURNr36cSRoCvJ4QAvD_BwE

2. La rétigabine bientôt réhabilitée ?

Selon le Dictionnaire Acadpharm (dictionnaire.acadpharm.org), la rétigabine est un antiépileptique (ézogabine aux États-Unis), qui agit essentiellement via l'ouverture des canaux potassiques neuronaux KCNQ2-5, des canaux ioniques régulateurs de l'excitabilité neuronale. L'ouverture de ces canaux potassiques engendre en effet une hyperpolarisation des neurones ciblés, ce qui ralentit leur hyperexcitabilité à l'origine des crises d'épilepsie. Cependant, en raison de ses effets secondaires, son utilisation est restée très limitée et elle a été retirée du marché en juin 2017.



Or, en médecine « traditionnelle » (Afrique équatoriale et Madagascar) les décoctions de feuilles d'un arbuste, *Mallotus oppositifolius*, sont connues pour entraîner à la fois une baisse de la fréquence et de l'intensité des crises d'épilepsie. De ce fait, des chercheurs ont récemment réétudié cette plante et en ont extrait deux molécules, l'acide isovalérique et la mallotoxine. Ils ont montré que le mode d'action combiné de ces deux molécules reposait aussi sur leur interaction avec des canaux potassiques neuronaux différents de ceux ciblés par la rétigabine (ici KCNQ2-3), mais eux aussi impliqués dans le contrôle de l'activité électrique du cerveau. Cette interaction permet de prévenir les crises épileptiques sévères. Les résultats des tests *in vivo* ont montré que la combinaison de ces deux molécules était plus efficace que ces molécules prises séparément et qu'en agissant sur une cible pharmacologique différente de celle de la rétigabine, il en résultait une potentialisation des effets de ces trois molécules au niveau neuronal quand elles étaient combinées.

En associant ainsi la rétigabine et les deux nouvelles molécules, on pourrait, selon les auteurs, réduire considérablement les doses de rétigabine, évitant ainsi ses nombreux effets secondaires (cardiaques, pigmentation en bleu de la peau, du blanc des yeux, etc.) tout en conservant son puissant effet antiépileptogène.

Source : Manville RW, Abbott GW. Ancient and modern anticonvulsants act synergistically in a KCNQ potassium channel binding pocket. *Nat Commun* 2018; 9(1): 3845. [doi:10.1038/s41467-018-06339-2](https://doi.org/10.1038/s41467-018-06339-2)

3. Du nouveau dans la dysenterie bacillaire ou shigellose

Shigella est une entérobactérie pathogène responsable de la dysenterie bacillaire ou shigellose. Elle se transmet par voie féco-orale et sévit essentiellement dans les pays en développement où le manque d'hygiène et d'infrastructures sanitaires favorise les flambées épidémiques. Après ingestion, *Shigella* envahit les cellules de la paroi intestinale puis de la muqueuse du côlon, entraînant une inflammation importante associée à une sévère destruction des tissus. En l'absence de vaccin commercialisé, la shigellose demeure un problème de santé publique majeur provoquant 700 000 morts par an dans le monde – principalement des enfants de moins de 5 ans – à la suite de complications aiguës. L'apparition de nouvelles souches de *Shigella* multirésistantes a justifié son classement par l'OMS parmi les 12 « pathogènes prioritaires » pour lesquels de nouveaux traitements doivent être rapidement trouvés.

Une équipe française (Institut Pasteur – Inserm) a cherché à mieux comprendre le mécanisme utilisé par *Shigella* pour infecter les tissus en y modulant les niveaux d'oxygène. Ils ont montré que *Shigella* était une bactérie dite « anaérobie facultative », à savoir que la bactérie présente dans les foyers infectieux consomme d'abord l'oxygène des tissus digestifs jusqu'à hypoxie, puis passe à un mode de respiration anaérobie qui lui permet de continuer à se développer et d'exercer sa virulence en l'absence d'oxygène tissulaire.

« Ces résultats revêtent un intérêt important pour la recherche de nouveaux antibiotiques ou de candidat-vaccins permettant de lutter contre les infections à *Shigella*. Leurs mécanismes d'action devront être confirmés en hypoxie voire en anoxie, reflétant les conditions physiopathologiques dans lesquelles *Shigella* évolue préférentiellement au sein de la muqueuse colique », conclut Benoit Marteyn, le directeur de cette formation de recherche.

4. L'usage de thérapies alternatives et complémentaires est-il justifié en cancérologie ?

De nombreux traitements anticancéreux induisent des effets secondaires très invalidants tels que nausées, vomissements, perte d'appétit, asthénie, alopecie ou érythème. Bien que les protocoles tendent à limiter ces effets, de 30 à 60 % des patients atteints de cancer ont fréquemment recours à des thérapies complémentaires et alternatives. Dans une étude française récente, les pratiques de ces diverses thérapies (ostéopathie, homéopathie, acupuncture, toucher thérapeutique, magnétisme, naturopathie, ventouses aspirantes (« *suction cups* »), médecine chinoise, réflexologie, hypnotisme...) ont pu être évaluées dans un Centre anticancéreux.

Les patients ont été recrutés — entre novembre 2017 et juin 2018 — en répondant à un questionnaire répertoriant la localisation de la tumeur primitive, la thérapie alternative et complémentaire pratiquée, débutée ou précédant la mise en œuvre du traitement anticancéreux, la durée et la fréquence de ce traitement, l'objectif visé et la satisfaction apportée, enfin l'intérêt et l'accord pour suivre une consultation avec les cliniciens spécialistes de ces traitements. Sur les 200 patients inclus, 166 (cancers du sein, de la prostate, du poumon, colorectaux) avaient eu recours à une thérapie alternative et complémentaire au moins une fois depuis le début de leur traitement anticancéreux. Ces thérapies étaient principalement utilisées pour prévenir ou traiter les effets secondaires de leur traitement anticancéreux (81,2 % pour le toucher thérapeutique), pour améliorer leur bien-être (55,4 % pour la naturopathie), pour stimuler le système immunitaire (16,9 % pour l'homéopathie) et pour traiter le cancer lui-même (3,5 % pour l'homéopathie). Parmi les patients utilisant ces thérapies, certains les pratiquaient avant le début de leur cancer (ostéopathie, homéopathie, acupuncture, naturopathie, médecine chinoise et réflexologie), alors que d'autres ont débuté leur traitement avec celui du cancer (toucher thérapeutique, magnétisme, ventouses aspirantes et hypnotisme). De nombreux patients ont accepté de suivre une consultation portant sur une (ou plusieurs) thérapie(s) qu'ils ne pratiquaient pas et ont pu décider de l'essayer. Les indices de satisfaction médians se situaient entre 61 et 81 %, avec au premier rang le toucher thérapeutique (81 %), puis la médecine chinoise (79,5 %), l'hypnotisme et l'ostéopathie (79 %).

Les auteurs soulignent le fait que les taux élevés de satisfaction relevés par les patients sont en totale contradiction avec le très faible niveau d'efficacité de ces thérapies alternatives et complémentaires. Cependant, peu d'études ont été menées chez des patients atteints de cancer, en association avec les traitements conventionnels des cancers, comme c'est le cas dans ce travail. Selon les auteurs, même si l'on considère que l'effet placebo est une des raisons pour lesquelles ces thérapies sont ressenties comme « efficaces », il n'y aurait pas de raison de ne pas les utiliser puisqu'elles améliorent le ressenti des patients, à condition, bien sûr, de prouver au préalable qu'elles n'induisent aucune toxicité et ne retardent pas l'introduction des traitements conventionnels. De plus, leur impact — dans un contexte de réduction des coûts de la santé — pourrait également être évalué.

Source : Gras M, Vallard A, Brosse C, Beneton A, Sotton S, Guyotat D, et al. Use of Complementary and Alternative Medicines among Cancer Patients: A Single-Center Study. Oncology 2019; 97: 18-25

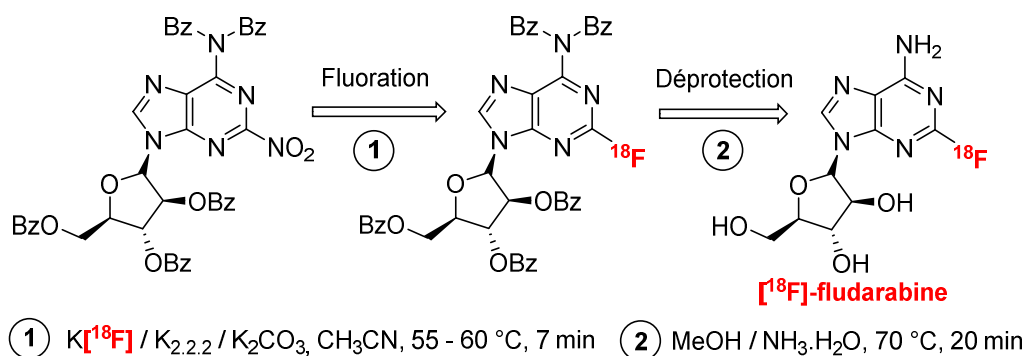
5. Un nouveau radiopharmaceutique : la [¹⁸F]-fludarabine

Le myélome multiple (**maladie de Kahler**) est une hémopathie maligne provoquée par une prolifération incontrôlée de plasmocytes. Un **plasmocyte** est une cellule médullaire d'origine lymphocytaire, à noyau excentré, se rencontrant rarement dans le sang et se colorant intensément en bleu par la **coloration de May – Grünwald – Giemsa**). Les plasmocytes secrètent des immunoglobulines détectées par immunoelectrophorèse, et jouent un rôle essentiel dans l'immunité humorale. On observe, au décours de cette pathologie cancéreuse, des lacunes osseuses lytiques et une dissémination vers des organes extramédullaires.

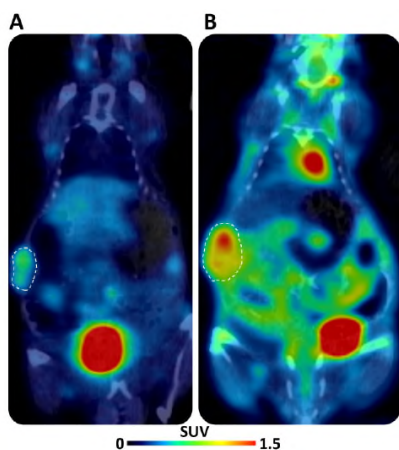
Depuis une dizaine d'années, plusieurs techniques d'imagerie (remnographie ou imagerie par résonance magnétique (IRM) ; tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le [¹⁸F]-fluoro-désoxyglucose ou [¹⁸F]-FDG) ont permis de préciser, notamment grâce à ce traceur qui a la particularité de se fixer sur les cellules du myélome et de mettre en évidence leur activité métabolique, l'extension de la maladie sur le squelette. Néanmoins, la TEP présente quelques limites.

Un nouveau produit radiopharmaceutique, la [¹⁸F]-fludarabine [1], a été inventé pour l'imagerie des lymphomes à cellules B, par l'équipe du Laboratoire de Développement méthodologique en tomographie par émission de positons (LDM – TEP), hébergée au Centre Cycéron (à Caen) et dirigée par Louisa Barré et Cécile Perrio.

La radiosynthèse de ce radiomarqueur est simple et rapide [2] :



La spécificité de la [¹⁸F]-fludarabine a été comparée à celle du [¹⁸F]-FDG, chez des souris xénotransplantées avec des cellules de lymphome folliculaire. Les résultats ont démontré la supériorité de la [¹⁸F]-fludarabine, qui permet de distinguer la tumeur des tissus avec une réaction inflammatoire.



Scans obtenus entre 40 et 60 minutes post-injection de [¹⁸F]-fludarabine (A) et de [¹⁸F]-FDG - PET/CT (B)
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177125.g003>

L'imagerie TEP utilisant la [¹⁸F]-fludarabine semble représenter une alternative très prometteuse par rapport à celle du [¹⁸F]-FDG. Mais, il reste à valider ce nouveau produit radiopharmaceutique en clinique humaine [3, 4].

Note : la **fludarabine (phosphate de)** est un médicament utilisé en chimiothérapie pour traiter les leucémies lymphoïdes chroniques.

Sources :

- Hovhannisyann N, Dhilly M, Fidalgo M, Fillesoye F, Guillouet S, Sola B, et al. [¹⁸F]-Fludarabine-PET in a murine model of multiple myeloma. PLoS ONE 2017; 12(5): e0177125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177125>
- Guillouet S, Patin D, Tirel O, Delamare J, Gourand F, Deloye JB, et al. Fully automated radiosynthesis of 2-[¹⁸F]-fludarabine for PET imaging of low-grade lymphoma. Mol Imaging Biol. 2014; 16: 28–35. [10.1007/s11307-013-0657-4](https://doi.org/10.1007/s11307-013-0657-4)
- Verbruggen A, Coenen HH, Deverre JR, Guilloteau D, Langstrom B, Salvadori PA, et al. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 2144–2151.
- Barré L, Hovhannisyann N, Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Damaj G. [¹⁸F]-Fludarabine for Hematologic Malignancies. Front Med (Lausanne) 2019; 6: 77. [doi: 10.3389/fmed.2019.00077](https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00077)

6. Polluants organiques persistants et métastases du cancer du sein

Si les « polluants organiques persistants » ou POP (polluants environnementaux perturbateurs endocriniens et/ou carcinogènes que l'organisme ne peut éliminer) qui s'accumulent dans la chaîne alimentaire sont déjà soupçonnés de favoriser le cancer du sein, leur impact sur son agressivité demeure peu étudié. Une équipe de recherche de l'Inserm et de l'Université de Paris, a réalisé une étude préliminaire pour explorer l'hypothèse selon laquelle les POP pourraient favoriser le développement des métastases dans le cancer du sein. Leurs résultats suggèrent une association entre l'agressivité du cancer du sein et la concentration de certains POP dans les tissus adipeux, en particulier chez les femmes en surpoids. Ces travaux ouvrent des pistes inédites pour l'étude de l'impact des POP sur le cancer du sein. Ils sont toutefois à prendre avec précaution compte tenu de la taille de l'effectif étudié.

Source : Koual M, Cano-Sancho G, Bats AS, Tomkiewicz C, Kaddouch-Amar Y, Douay-Hauser N, et al. Associations between persistent organic pollutants and risk of breast cancer metastasis. *Environment International* 2019; 132: 105028.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105028>

« Biotechs » dans le domaine de la santé

AXORUS

Dix millions de personnes dans le monde sont atteintes de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche et ce nombre de cesse d'augmenter. C'est pour répondre à cette problématique que, basée à Lille, la « jeune pousse » AXORUS développe une rétine artificielle basée sur un neurone électronique. Véritable puce électronique insérée sous la rétine, l'implant développé pourrait restaurer jusqu'à un dixième d'acuité visuelle. Axorus espère pouvoir commercialiser sa rétine artificielle dédiée aux patients atteints par la DMLA, à l'horizon 2024.

Pour cela, cette « jeune pousse » s'appuie sur deux brevets issus de l'Institut d'Électronique de Microélectronique et de Nanotechnologie (IEMN) — UMR 8520 CNRS — et l'Institut de Recherche sur les Composants logiciels et matériels pour l'Information et la Communication Avancée (IRCICA) — Unité de Service et de Recherche (USR-3380), associant le CNRS et l'Université de Lille.

Le projet a fait l'objet d'un premier prototype : un pixel de rétine, porté par la Société d'Accélération du Transfert de Technologies (SATT) Nord, qui y a investi 400 000 euros.

Une rétine artificielle a pour but de rendre tout ou partie de la vue grâce à un implant se substituant aux photorécepteurs naturels endommagés. Concrètement, il s'agit d'implants (3 x 3 mm) fixés sur ou sous la rétine, composés d'électrodes qui stimulent électriquement les neurones rétinien. Les premiers dispositifs, testés dans les années 1990, incluaient de 16 à 20 électrodes. Ils en comportent actuellement jusqu'à 1 500. Cependant, la perception visuelle finale des patients n'est pas liée directement au nombre d'électrodes implantées.

Plusieurs autres dispositifs sont en cours d'évaluation. Trois ont déjà obtenu le marquage des Autorités européennes (marquage CE) - *Argus II* (*Second sight*, Etats-Unis), *Retina Implant* (AG, Allemagne) et *IRIS II* (Pixium Vision, France). *Argus II* a également obtenu le feu vert de l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) et est commercialisé en France dans le cadre du forfait Innovation. Les trois dispositifs existants offrent des résultats à peu près similaires.

Sources :

1. <https://www.eurasante.com/incube/axorus>
2. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/retine-artificielle>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 72 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Jean-Claude Chaumeil.