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° 65

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

Note de lecture du Dr Michel Hamon

1. **« Sérotonine » (selon Houellebecq) : ne s'improvise pas pharmacologue qui veut !**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **Nanoparticules et radiothérapie : un couple gagnant ? (C)**
3. **Fer, transferrine et décollement de la rétine (C)**
4. **Techniques d'apprentissage automatique pour accélérer l'invention de nouvelles molécules à visée thérapeutique (F)**

Pour votre information

5. **Les dix personnalités marquantes de 2018, selon la revue *Nature***

Les « Biotechs » dans le domaine de la santé

VOLUNTIS

Note de lecture du Dr Michel Hamon

1. « Sérotonine » (selon Houellebecq) : ne s'improvise pas pharmacologue qui veut !

Sérotonine, un mot qui fait « *tilt* » chez moi depuis 1968, quand Jacques Glowinski m'a proposé l'étude des mécanismes de régulation de la synthèse cérébrale de ce neuromédiateur pour mon travail de thèse dans son laboratoire, au Collège de France. L'Unité Inserm que j'ai créée et dirigée ensuite pendant près de 30 ans, à la Pitié-Salpêtrière, a consacré une grande partie de son activité de recherche à explorer les multiples facettes de cette molécule présente sur notre planète depuis des centaines de millions d'années. Et, pourtant toujours de grande actualité avec la répétition — au moins trimestrielle — d'articles redondants dans les magazines grand public sur les diverses affections (migraines, dépressions…), où elle joue un rôle central.

En ce début d'année 2019, la sérotonine est à l'acmé de son actualité puisqu'elle fournit même le titre du dernier livre de l'auteur le plus prisé des critiques littéraires, le plus médiatique, et l'objet d'un marketing inouï (des dizaines, voire des centaines d'exemplaires « Sérotonine » dès l'entrée, mais pas seulement dans les magasins FNAC).

Plutôt qu'un roman, « Sérotonine » est davantage un recueil de chroniques, voire le journal de tranches de vie de son personnage, Florent-Claude Labrouste, ingénieur agronome quarantenaire, qui souffre d'une dépression malgré la prise chronique d'un antidépresseur « innovant » inventé par l'auteur, le Captorix. On y trouve le récit de ses performances et ses déboires sexuels, de ses illusions et désillusions professionnelles, de sa sociophobie, et de la révolte désespérée, jusqu'au suicide face à un cordon de CRS de son ami éleveur-aristocrate (rencontré à l'Agro, dont est également issu l'auteur) détruit par les conditions imposées au monde agricole aujourd'hui. À l'exception des pages où sont décrits les divers lieux de vie du personnage, aussi précisément que dans n'importe quel « plan avec répertoire des rues » disponible au kiosque du coin, ces chroniques se lisent plutôt agréablement, d'autant que l'auteur — au travers de son personnage — y livre ses analyses et visions de notre société avec beaucoup de sincérité et d'acuité.

Mais, que penser de « son » nouvel antidépresseur, le Captorix ? Le personnage Florent-Claude a parfaitement assimilé le fait que les antidépresseurs ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) disponibles aujourd'hui, comme SEROPLEX® (escitalopram) ou PROZAC® (fluoxétine), augmentent les taux de sérotonine « *en inhibant la recapture* » de ce neuromédiateur « *par les neurones 5-HT* ». Mais, comme avant lui, les « illustres neuroscientifiques » Philippe Even (pneumologue) et Bernard Debré (urologue) (*cf.* leur « guide » : Dépressions — Antidépresseurs — Psychotropes et Drogues, Le Cherche-Midi 2018, 392 pages), Florent-Claude n'a pas compris qu'il y avait deux compartiments indépendants pour la sérotonine dans l'organisme : le compartiment central (cérébrospinal) et le compartiment périphérique (c'est-à-dire tout le « reste » du corps, notamment le compartiment sanguin), isolés l'un de l'autre par la barrière hématoencéphalique (BHE). Ainsi, la sérotonine est synthétisée par des enzymes distincts (tryptophane hydroxylase de type 1 et tryptophane hydroxylase de type 2, codées par deux gènes distincts), dans les neurones du compartiment cérébrospinal, d'une part, et dans d'autres types cellulaires (cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal en particulier) au sein du compartiment périphérique, d'autre part. De ce fait, le dosage sanguin — périphérique — de la sérotonine ne renseigne en rien sur l'activité des neurones 5-HT qui produisent cette molécule dans le compartiment cérébrospinal. Pas plus d'ailleurs que le dosage urinaire de son métabolite, l'acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA), duquel il est impossible de distinguer la toute petite portion issue de la sérotonine cérébrospinale, celle-ci ne représentant que 3 % du contenu corporel total en sérotonine.

Ainsi, contrairement à ce qu'écrit Michel Houellebecq, les antidépresseurs ISRS n'augmentent pas le taux de sérotonine dans le compartiment sanguin, mais même, au contraire, le diminuent (parce qu'ils bloquent son accumulation dans les plaquettes, où sont stockés plus de 95 % de la sérotonine sanguine). Quoi qu'il en soit, le Captorix, inventé par Michel Houellebecq, n'agit plus en inhibant la recapture, mais en augmentant « *la libération par exocytose de la sérotonine produite au niveau de la muqueuse gastro-intestinale* », c'est-à-dire les cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal.

Bizarrement, ce Captorix « *se montra d'emblée d'une efficacité surprenante, permettant aux patients d'intégrer avec une aisance nouvelle les rites majeurs d'une vie normale au sein d'une société évoluée (toilette, vie sociale réduite au bon voisinage, démarches administratives simples) sans nullement favoriser, contrairement aux antidépresseurs de la génération précédente, les tendances au suicide ou à l'automutilation* ». Selon l'auteur, l'effet antidépresseur du Captorix résulterait donc d'une augmentation des taux sanguins de la sérotonine dans le compartiment périphérique, excluant tout effet sur la sérotonine cérébrale. C'est nouveau (!!!), mais assez dans la ligne des conceptions erronées de P. Even et B. Debré (voir la référence citée plus haut).

En réalité, ce Captorix ne ferait que reproduire les symptômes bien connus du « syndrome carcinoïde du grêle », qui se caractérise par une prolifération des cellules entérochromaffines et une production accrue de sérotonine dans le compartiment périphérique.

Les patients qui souffrent de ce syndrome ont, entre autres, des troubles digestifs majeurs (diarrhées, conséquence de l'activation des récepteurs 5-HT_3) et des désordres cardiovasculaires (valvulopathies), avec de fréquentes bouffées de chaleur (vasodilatation périphérique due à l'activation des récepteurs vasculaires 5-HT_7), pour ne citer que quelques-uns des désagréments qui caractérisent leur pauvre qualité de vie. Curieusement, le personnage du livre de Michel Houellebecq, Florent-Claude, ne présente pas ces effets indésirables, mais il se plaint de la disparition de la libido et de son impuissance. Pourtant, ces effets adverses des antidépresseurs ISRS ne sont que bien peu à mettre au compte de la sérotonine périphérique, mais davantage à celui de la sérotonine cérébrale, via l'activation de récepteurs 5-$HT_{2A/2C}$ hypothalamiques et l'hypersécrétion de prolactine qui en résulte.

Pour conclure, pas plus que le « guide » de P. Even et B. Debré, le livre « Sérotonine » de Michel Houellebecq ne permettra au lecteur d'avoir des notions scientifiquement avérées de l'implication de la sérotonine dans la physiopathologie de la dépression et/ou les effets antidépresseurs des ISRS. De plus, tel qu'il est défini dans « Sérotonine », le mécanisme d'action du Captorix ne conduirait pas du tout à un effet antidépresseur, mais seulement à générer des effets indésirables et une très mauvaise qualité de vie. Ne comptons donc pas sur les idées de Michel Houellebecq pour développer l'« antidépresseur idéal » !

Source : SÉROTONINE, Michel Houellebecq — 2019 — Flammarion, 347 pages.

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Nanoparticules et radiothérapie : un couple gagnant ?

Les résultats, dévoilés lors du congrès de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO, *European Society for Medical Oncology*), principal congrès européen dédié au cancer, de l'un des essais internationaux multicentriques les plus larges jamais réalisés dans le sarcome des tissus, mous montrent sans ambiguïté que NBTXR3 [suspension aqueuse de nanoparticules d'oxyde de hafnium (HfO_2) dont le revêtement de surface est conçu de façon à ce qu'elles pénètrent dans les cellules cancéreuses et restent dans leur cytoplasme] améliore la radiothérapie standard. En effet, il détruit physiquement les cellules ayant internalisé ces nanoparticules, lorsqu'elles sont activées par la radiothérapie en émettant des flux importants d'électrons, avec la production de radicaux libres cytotoxiques. Cela devrait changer les standards actuels de traitement des sarcomes, mais aussi potentiellement dans d'autres indications, selon la principale investigatrice de l'étude en question.

La veille de la première séance de radiothérapie, une injection intratumorale unique de NBTXR3 est réalisée, variant de 55 mL à 3 600 mL pour les tumeurs les plus volumineuses. Puis, les patients reçoivent le cycle classique de radiothérapie (35 séances sur 5 semaines, soit 50 Gy au total) et tous ont été ensuite opérés. « La stratégie, suivie ici, est d'optimiser la destruction tumorale par les rayons avant la chirurgie, pour faciliter le geste de l'opérateur et réduire à terme le risque de récidive, très élevé dans les sarcomes.

Les résultats de cet essai incluant 180 patients ont montré que le taux de réponse complète au traitement (défini comme une quasi-disparition des cellules cancéreuses dans la tumeur) avait été deux fois plus important chez les patients traités avec NBTXR3 (16,1 %) que chez ceux traités par radiothérapie seule (7,9 %). De plus, un grand nombre de tumeurs inopérables avec les technologies actuelles en raison de leur taille avaient fortement diminué de volume. Aucun effet secondaire plus marqué n'a par ailleurs été relevé par rapport à la radiothérapie seule. Cet essai constitue la première démonstration de l'efficacité d'un traitement à base de nanoparticules capables d'améliorer localement l'action des rayons X.

Les sarcomes étant des tumeurs peu radiosensibles, on peut s'attendre à des avancées majeures pour les autres cancers. C'est ainsi que NBTXR3 est par ailleurs évalué actuellement — par Nanobiotix ou des partenaires — dans les cancers de la tête et du cou (carcinomes épidermoïdes localement avancés de la cavité buccale ou de l'oropharynx), les cancers du foie (carcinome hépatocellulaire et métastases hépatiques) et le cancer du rectum. La société a en outre entamé un processus visant à obtenir une

Autorisation de mise sur le marché en Europe, en passant par l'obtention du marquage CE en tant que dispositif médical.

Sources : http://www.nanobiotix.com/download/news_en/2018/PR_Nanobiotix_ESMO-ASTRO_20180926_VF.pdf et https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer-des-nanoparticules-pour-une-super-radiotherapie_27463

3. Fer, transferrine et décollement de la rétine

Le décollement de la rétine (10 à 55 pour 100 000 individus par an, surtout chez les myopes) est associé à la mort des photorécepteurs et la perte de vision du fait de la séparation de la rétine de sa couche externe pigmentée entre lesquelles s'immisce du liquide sous-rétinien. Malgré les importants progrès réalisés dans les techniques chirurgicales, le « recollement » de la rétine ne permet pas une récupération visuelle totale et a un fort impact sur la qualité de vie.
Or, une équipe de chercheurs du service d'ophtalmologie de l'hôpital Necker (APHP, Paris) vient de montrer que la présence de fer dans l'œil est un marqueur prédictif du décollement de la rétine et que l'augmentation de la saturation en fer est corrélée à une mauvaise récupération visuelle chez ces patients. *In vitro* et *in vivo*, le fer induit une nécrose immédiate et une mort cellulaire, par apoptose retardée, des neurones. De plus, sur la base d'études animales, on savait, sans pouvoir l'expliquer, que le traitement par la transferrine exerçait des effets protecteurs sur les neurones de la rétine. Les chercheurs ont donc testé l'hypothèse d'une supplémentation en transferrine comme traitement d'appoint à la chirurgie pour améliorer la qualité visuelle des patients. À la fois sur des cellules de rétine humaine en culture et *in vivo* sur des modèles animaux, l'injection oculaire locale de transferrine semble préserver la rétine. De plus, même si elle est administrée tardivement alors que la maladie est déjà déclarée, la transferrine peut prévenir d'autres altérations rétiniennes ainsi que la mort cellulaire.
La société Eyevensys, start-up issue du centre de recherche de l'Institut médical des Cordeliers (Paris), projette d'utiliser une technologie, actuellement en phase clinique, pour d'autres essais de thérapie génique, ceci afin de produire de la transferrine de façon contrôlée pour les maladies rétiniennes dégénératives.

Source : Daruich A, Le Rouzic Q, Jonet L, Naud M-C, Kowalczuk L, Pournaras J-A, et al. Iron is neurotoxic in retinal detachment and transferrin confers neuroprotection. Science Advances. doi: 10.1126/sciadv.aau9940

4. Techniques d'apprentissage automatique pour accélérer l'invention de nouvelles molécules à visée thérapeutique

Un nouveau concept d'algorithmes — les réseaux antagonistes génératifs (GAN, pour *Generative Adversarial Networks*) —, qui repose sur la mise en compétition de deux réseaux de neurones a été introduit, il y a quatre ans, par un chercheur de Google Brain. Le premier, appelé « générateur », produit un premier échantillon de données, sans entrainement préalable. Ce générateur est formé pour tromper le « discriminateur » autant que possible. Ainsi, dans une architecture GAN, il y un discriminateur, qui prélève des échantillons de données vraies et de données générées et qui tente de les discriminer. Ces deux réseaux s'entraînent l'un l'autre. Le générateur est en charge de créer des structures de molécules. Le discriminateur reçoit des structures provenant du générateur et d'une base de données constituée de structures réelles de molécules reconnues comme actives. Il est chargé de deviner si ces structures sont réelles ou générées. Puis, à la suite du travail du discriminateur, deux boucles de rétrocontrôles transmettent aux deux réseaux de neurones l'identité des structures sur lesquelles ils doivent s'améliorer. Les deux algorithmes entretiennent donc une relation « gagnant – gagnant », le générateur apprenant à créer des structures de plus en plus réalistes et le discriminateur apprenant à identifier de mieux en mieux les structures réelles d'activité reconnues. L'apprentissage des réseaux peut être modélisé comme un « jeu à somme nulle ». En intégrant des structures de molécules à activités pharmacologiquement reconnues et des structures générées, il est possible de générer de nouvelles structures d'intérêt pharmacologique possible. C'est l'idée qu'ont eue des chercheurs du Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT) et de la société américaine Insilico Medicine. Ils ont ainsi généré des molécules nouvelles actives. Leur premier article a été publié, en 2017, par la revue Oncotarget. https://doi.org/10.18632/oncotarget.14073. Un article, plus récent, décrit dans la revue *Molecular Pharmaceutics* 2018; 15(10) : 4398 – 4405, un nouvel inhibiteur enzymatique qui ouvre de nouvelles perspectives dans l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis et le vitiligo.

Pour votre information

5. Les dix personnalités marquantes de 2018, selon la revue *Nature*

Yuan Cao : l'as du graphène

Ce jeune chercheur chinois de 21 ans a publié cette année deux articles dans *Nature*. Issu de l'université de Heifei (Chine), il effectue son doctorat dans le laboratoire de Pablo Jarillo-Herrero au Massachussetts Institute of Technology. Ce chercheur, expérimentateur hors pair, s'est aperçu qu'en faisant pivoter de quelques degrés l'une par rapport à l'autre deux monocouches de carbone superposées (graphène), il modifiait l'état électronique de l'ensemble, les faisant passer d'un état d'isolant électrique à un état supraconducteur.
Son superviseur rend hommage à celui qu'il appelle un bricoleur de génie, car il a su par sa persévérance comprendre pourquoi ses expériences donnaient des résultats contradictoires (quelquefois isolant, quelquefois supraconducteur) : son dispositif expérimental se déplaçait de quelques dixièmes de degrés. Ces découvertes permettront de mieux comprendre la supraconductivité de certains matériaux.

Vivian Slon : historienne de l'humanité
Cette paléogénéticienne était certaine depuis trois ans d'avoir fait une erreur en analysant l'ADN d'un squelette vieux de 90 000 ans : un être hybride dont le matériel génétique était à moitié néanderthalien et à moitié dénisovien. On savait qu'il y avait quelques interpénétrations génétiques entre ces hominidés, mais c'est la première fois que l'on identifiait un individu issu d'une mère néanderthalienne et d'un père dénisovien (de la grotte de Denisova, en Sibérie, dans laquelle ces hominidés ont été découverts). Vivian Slon, diplômée d'anthropologie, d'archéologie et d'anatomopathologie, utilise la génétique à grande échelle pour comprendre les relations entre les différents groupes d'hominidés qui ont coexisté à la surface du globe et comment leurs conditions de vie ont influencé leur état de santé.

He Jianki : la controverse
Il savait avoir franchi (ou repoussé ?) les limites de la bioéthique en modifiant les gènes de jumelles par la technique de l'endonucléase 9 (CRISPR) pour les rendre résistantes à l'infection par le virus du sida (dont elles n'étaient pas infectées, bien que leur mère soit séropositive). Ces travaux ont suscité une réaction hostile très importante de la communauté scientifique, car le rapport bénéfice – risque de cette manipulation, dans ce cadre précis, est incertain, difficile à évaluer, et même (presque) inconnu. Ce chercheur qui a débuté dans le domaine de la physique quantique avant de publier, en 2010, des articles traitant d'économie, d'évolution et de la nature de certaines sections répétées du génome bactérien, a fondé une société de séquençage à utilisation clinique. Bien que la technologie CRISPR permette dans le futur de mieux connaître le génome humain et probablement de modifier le devenir de maladies génétiques incurables, l'approche de He Jianki ne va pas dans cette direction.

Jess Wade : championne de la diversité
Cette physicienne a décidé d'écrire une page Wikipedia par jour depuis qu'elle s'est aperçue que 90 % des éditeurs de ces pages étaient des hommes. Elle a donc décidé d'augmenter la visibilité des catégories sous-représentées (les hommes de couleur et les femmes) en publiant plus de 400 pages. Alors qu'elle présentait cette initiative dans le cadre des journées de l'Organisation européenne pour la recherche nucléaire (CERN) au sujet des discriminations, le physicien italien Alessandro Strumia lançait la polémique en se questionnant sur la capacité des femmes à étudier et comprendre la physique et en remettant en cause les règles promouvant la diversité dans le domaine de la Recherche.

Valérie Masson-Delmotte : veilleuse du climat
Le travail de cette chercheuse de Gif-sur-Yvette, au sein du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC), a été salué pour son implication dans la gestion ce Groupe de travail. Elle a notamment réussi a alerter les gouvernements par un rapport que nul ne peut ignorer sur les risques engendrés par une augmentation moyenne de la température supérieure à 1,5 °C par rapport au milieu du XIX^{e} siècle. Ce rapport est le fruit des efforts de coordination très importants de Valérie Masson-Delmotte impliquant de jeunes chercheurs et chercheuses. La prochaine évaluation complète des changements climatiques est attendue en 2021 : des procédures de participation en ligne des auteurs, avec des contraintes de temps, sont mises en place, ainsi que des outils favorisant la participation d'auteurs peu habitués à publier en anglais. La coopération entre différentes disciplines est essentielle pour aborder les conséquences sociales, technologiques et politiques. Enfin, deux autres rapports sont attendus sur le biotope terrestre (août 2019) et sur les océans et régions polaires (septembre 2019).

Anthony Brown : cartographe du ciel
En travaillant en arrière-plan, l'astronome Arthur Brown a permis la publication, si longtemps attendue, des résultats de la mission spatiale européenne Gaïa détaillant les positions et mouvements de plus de 1,3 milliard d'étoiles de la Voie lactée. Tous les astronomes du monde attendaient la sortie de ce catalogue de 551 gigabits. Arthur Brown a dirigé les 400 chercheurs du Groupe « traitement et analyse des données » de cette mission lancée en 2013, qui scrutait le ciel et enregistrait en continu les positions des étoiles. Cet astronome de l'université de Leiden a dû s'astreindre à un travail administratif coordonnant et dirigeant les équipes qui compilaient le flux de données issues du Centre d'acquisition de Madrid. Ses connaissances ont permis de contourner les difficultés dues

aux erreurs de parallaxe en les mesurant et les éditant en même temps que les données plutôt qu'en les corrigeant, ce qui aurait retardé le projet d'environ un an. Ces résultats ont été exploités et cités dans plus de 700 articles.

Barbara Rae-Venter : détective de l'ADN

La généalogie génétique a permis d'identifier l'un des violeur et tueur en série le plus célèbre des États-Unis d'Amérique. Barbara Rae-Venter, conseillère en brevet, a commencé à s'initier à la généalogie génétique pour connaitre ses propres ascendances, avant de proposer ses services au public.

Paul Holes — sur les traces du criminel suspect de 12 crimes, 45 viols et 120 cambriolages — s'adressa, en 2017, à Barbara Rae-Venter : de l'ADN récupéré sur certaines scènes de crime fut comparé à ceux présents dans la base publique GEDmatch utilisée par les généalogistes. Elle identifia quelqu'un qui pouvait être un cousin de 3^{e} ou de 4^{e} génération, identifia par triangulation, avec l'aide du Bureau fédéral d'investigation (FBI, *Federal Bureau of investigation*) et de la police, un ancêtre commun et construisit l'arbre généalogique descendant permettant de suspecter un ancien officier de police de Sacramento. Le test mené sur cet individu se révéla concordant avec l'ADN trouvé sur les lieux des crimes. Depuis, 200 profils d'ADN récupérés sur les lieux de différents crimes ont été comparés avec ceux de GEDmatch permettant l'arrestation de 22 criminels.

Bee Yin Yeo : combattre le plastique

Après avoir été diplômée d'un master de chimie de l'Université de Cambridge (Royaume-Uni), Bee Yin Yeo revient en Malaisie et se lance dans la politique, gagnant un siège de députée en 2013. Elle est nommée ministre de l'Énergie, des Sciences, des Technologies et des Changements climatiques en 2018, alors qu'elle avait combattu pendant 5 ans la politique du gouvernement concernant l'exploitation de l'huile de palme et des arbres à caoutchouc. Elle a initié un grand plan permettant d'augmenter la part de l'énergie renouvelable de 2 à 20 % et mis en place une feuille de route et un cadre légal pour éliminer les plastiques à usage unique, en Malaisie, d'ici 2030. À la manière de l'Europe qui a banni les pailles et les gobelets en plastique, l'industrie malaisienne des plastiques biodégradables a déjà fait de grands progrès en utilisant des techniques développées à l'étranger.

Robert-Jan Smits : transformer l'accès à la littérature scientifique

Au mois de mars 2018, Robert-Jan Smits fut chargé — par le Commissaire européen chargé de la recherche — d'explorer les moyens de publier les travaux de recherche en dehors de journaux payants traditionnels. Pour répondre, Robert-Jan Smits rendit visite aux grands éditeurs de revues scientifiques pour savoir comment faire. La réponse fut simple : si les organisations qui payent pour la recherche insistent pour que les résultats soient publiés en accès libre, les éditeurs devront s'adapter. Pour se faire, Robert-Jan Smits a contacté différents fonds de recherche et en a trouvé 16 pour l'instant, qui veulent que les travaux qu'ils financent soient publiés en accès libre d'ici 2020. Il y a des réticences du côté des éditeurs qui craignent de se voir sortir du marché et des chercheurs qui ne veulent pas que le choix des revues dans lesquelles ils souhaitent publier soit restreint. Le mandat de Robert-Jan Smits se terminera courant 2019, mais le processus est lancé et ne devrait plus s'arrêter.

Makoto Yoshikawa: le chasseur d'astéroïdes

En juin 2018, la mission spatiale Hayabusa2 — dirigée par Makoto Yoshikawa de l'Agence aérospatiale japonaise (JAXA, *Japanese Aerospace Exploration Agency*) — atteignait son premier objectif : se synchroniser avec l'astéroïde Ryugu en orbite autour du soleil. En octobre, trois petits astromobiles ont été largués près de cet astéroïde d'un kilomètre de diamètre et s'y déposeront, en 2019, pour y effectuer des prélèvements. Pour ce faire, le vaisseau tirera un projectile sur l'astéroïde dont les débris seront collectés et analysés par les astromobiles. Les échantillons seront ensuite ramenés vers la Terre, en 2020, pour mieux comprendre l'évolution précoce du système solaire. Makoto Yoshikawa a déjà eu l'expérience de ces missions délicates au cours de la mission Hayabusa1, dont le contrôle fut perdu après que le vaisseau se soit posé sur un astéroïde. L'équipe réussit néanmoins à ramener le vaisseau privé de son moteur principal et à sauvegarder la capsule renfermant l'échantillon malgré la combustion du vaisseau lors de son entrée dans l'atmosphère terrestre. Makoto Yoshikawa est reconnu pour sa grande maîtrise du travail multidisciplinaire avec des équipes de cultures différentes (Allemande et Française notamment, pour Hayabusa2) et pour savoir tirer les leçons des échecs précédents. Sa passion pour les astéroïdes lui vient de la lecture du « Petit Prince », en 1943.

« Biotechs » dans le domaine de la santé

VOLUNTIS

Fondée en 2001, cette société développe des solutions médicales innovantes intégrant les dernières technologies de l'information pour transformer la vie des patients grâce à l'amélioration des pratiques médicales et la qualité des soins [1].

Accompagnant le patient au quotidien, tout au long de son traitement, la thérapie digitale vise à suivre les effets secondaires, à orienter la gestion des symptômes, à promouvoir l'adhésion aux protocoles thérapeutiques, à recommander des posologies et à favoriser le partage de données avec les équipes médicales. En ce sens, les thérapies digitales contribuent à renforcer l'autonomie des patients, à prévenir les complications et, *in fine*, à augmenter l'efficacité d'un traitement en vie réelle.

La conception des thérapies digitales est destinée à transformer la prise en charge des maladies chroniques et rares en permettant :

- de proposer des services de soins intégrés ;
- d'aligner les intérêts des patients avec ceux des soignants et des organismes payeurs ;
- de réduire les coûts, tout en améliorant les soins ;
- de renforcer les échanges et la collaboration entre les patients et leurs médecins.

Par exemple, accessible via une application mobile ou un portail web, INSULIA® est un dispositif médical disponible uniquement sur prescription. Il fournit aux adultes atteints de diabète de type 2 des recommandations sur leurs doses d'insuline basale, doses fondées sur le plan de traitement défini par le médecin. Ceci permet au médecin d'ajuster le traitement à distance.

Développée par Sanofi-Aventis sous le nom de DIABEO®, cette application à base d'insuline rapide [2], qui intègre des algorithmes, envoie aux patients des recommandations pour bien doser leur insuline… car, plus de 70 % des patients (diabétiques de type 2) ne prennent pas la bonne dose !

Toutefois, si la Haute Autorité de santé (HAS) [3] a conclu que DIABEO® avait bien un intérêt dans le diabète de type 1, au vu de la gravité des complications engendrées par ce type de diabète, son intérêt n'a pas été jugé suffisant pour le diabète de type 2 ! Les données actuellement disponibles ne permettaient pas en effet d'établir l'intérêt de la solution chez les patients adultes diabétiques de type 2 non contrôlés (HbA1C $\geq$ 8 %) par une insulinothérapie, en schéma basal-bolus, administrée par multi-injections ou par pompe (depuis au moins 6 mois).

Sources bibliographiques :

1. http://insulia.com/fr/
2. https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/voluntis-la-start-up-francaise-qui-change-la-vie-des-diabetiques-leve-30-millions-d-euros-en-bourse_590515
3. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5091_DIABEO_12_juillet_2016_(5091)_avis.pdf

---

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 65 : Alain Berdeaux, Frédéric Bonté, Alain Gouyette, Jean-Michel Guillon, Michel Hamon et Claude Monneret.