



# 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° 26

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

#### Des généralités sur l'innovation ou des mesures pour l'innovation

**CRISPR/Cas9 ou la fin programmée des OGM ? (F)**

#### Innovations scientifiques et thérapeutiques

1. **Après HbA1c, MASP-1 et MASP-2 plasmatiques marqueurs du diabète de type 1 (P)**
2. **Un passeur de cocaïne identifié (F)**
3. **Un nouveau traitement pour l'angio-œdème laryngé (C)**
4. **Quelle approche pharmacothérapeutique pour le sevrage du tabac ? (C)**
5. **Le mercure des amalgames dentaires (C)**
6. **Une bactérie pour traiter les tumeurs solides (P)**
7. **Effets neuroprotecteurs des nanoparticules d'adénosine « squalénoylé » (P)**
8. **Traitements expérimentaux contre Ebola, où en est-on ? (C)**
9. **Un modèle 3D de la maladie d'Alzheimer (F)**
10. **Un champignon pour lutter contre l'antibiorésistance (F)**
11. **La réémergence des produits naturels pour la découverte de nouveaux médicaments à l'heure de la génomique (P)**

#### Santé & Environnement

**Leishmaniose : prévention d'une maladie mortelle.**

#### Biotechs

*POIETIS*

*STILLA TECHNOLOGIES*

### CRISPR/Cas9 ou la fin programmée des OGM ?

Modifier « sur mesure » le(s) gène(s) de n'importe quel organisme vivant pour inhiber (knock-out) ou amplifier (transgénèse) son expression, le modifier, voire le réparer, n'est plus un rêve pour les biologistes moléculaires depuis l'introduction des techniques de génie génétique utilisées pour élaborer des organismes génétiquement modifiés (OGM) ou traiter des maladies dues à des mutations génomiques. Tout le monde avait entendu parler en son temps des « enfants bulles » où l'on avait introduit dans leur génome un gène de remplacement. L'un des problèmes majeurs posés par ces techniques est le besoin de recourir à des vecteurs viraux pour transférer le matériel génétique dans les cellules cibles et l'impossibilité de contrôler avec certitude la place de ce matériel génétique dans le génome de l'organisme que l'on veut modifier.

Avec CRISPR-Cas9 (CRISPR pour « *Clustured Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* »), tout est changé : plus besoin de virus et un contrôle maîtrisé du domaine d'insertion du gène d'intérêt que l'on veut modifier au sein du génome. Cet « outil » révolutionnaire repose sur les propriétés d'une enzyme bactérienne, une endonucléase appelée Cas9 que l'on peut programmer avec des petits ARN non codants, qui se comportent comme des guides que l'on peut contrôler pour aller cibler avec une extrême précision n'importe quel gène que l'on veut éteindre, allumer, modifier, réparer ou même enlever dans une cellule cible.

CRISPR-Cas9, décrit comme un « kit pour bricolage génomique » est issu d'une découverte du domaine de la microbiologie de l'industrie laitière en 2007. La société Danisco cherchait en effet à protéger une bactérie lactique (*Streptococcus thermophilus*) des attaques de bactériophages, ces virus qui n'ont pour cible que les bactéries. Deux chercheurs (J. Doudna et E. Charpentier) ont mis à profit une observation totalement passée inaperçue faite 10 ans auparavant, montrant la présence de séquences répétées d'ADN dans le génome bactérien (CRISPR) et qu'on retrouvait à l'identique dans le génome des bactériophages qui les avaient infectés. Or, les bactéries contenant ces séquences de phages étaient devenues résistantes à ces mêmes phages, comme si en intégrant des fragments d'ADN étrangers au sein de son propre chromosome, la bactérie acquérait une résistance sélective pour ce phage. Tout comme notre système immunitaire utilise le couple antigène/anticorps pour se défendre, la bactérie utilise le système CRISPR, donc le propre ADN du phage, pour le détruire en exprimant sous forme d'ARN ces séquences répétées de son génome pour former un complexe avec les endonucléases (Cas) qui s'apparient à l'ADN du phage pour le détruire.

C'est donc d'une observation qui aurait pu rester totalement anecdotique que deux chercheurs maintenant célèbres, Jennifer Doudna (Berkeley University, États-Unis) et Emmanuela Charpentier (cette dernière est Française ! et travaille maintenant en Allemagne au Helmholtz Center) ont véritablement révolutionné le concept de reprogrammation du génome de manière à modifier n'importe quel gène d'un organisme sans passer par des vecteurs viraux et avec une précision absolue.

À quand le Nobel ?

Source : Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9, *Science* 2014; 346(6213): 1258096-1/1258096-9. DOI: 10.1126/science.1258096

## Innovations scientifiques et thérapeutiques

### 1. Après HbA1c, MASP-1 et MASP-2 plasmatiques comme marqueurs du diabète de type 1 :

Un nombre croissant de données indiquent que le système du complément joue un rôle important dans le diabète et le développement de complications vasculaires liées au diabète. En particulier, les taux de la lectine liant le mannane (MBL) sont élevés chez les patients diabétiques, ces taux étant plus élevés chez les patients diabétiques atteints d'une néphropathie diabétique que chez les patients diabétiques présentant une fonction rénale normale.

Selon une étude publiée dans la revue *Clinical and Experimental Immunology*, les taux de MASP-1 et MASP-2 (protéases à sérine associées au MBL) sont élevés chez les enfants et les adultes atteints d'un diabète de

type 1 (n = 30 et 45, respectivement) tandis que les taux de MASP-3 et de MAP44 sont les mêmes chez les patients diabétiques et les témoins. En outre, les taux de MASP-1 et MASP-2 sont corrélés avec le taux de HbA1c, les taux de MASP diminuant à mesure que le contrôle glycémique s'améliore.

Étant donné que MASP-1 et MASP-2 interagissent directement avec la coagulation sanguine, des taux élevés de ces protéines pourraient jouer un rôle dans l'augmentation des thromboses et dans les complications vasculaires liées au diabète qui en résultent.

Source : Jenny L, Ajjan R, King R, Thiel S, Schroeder V. Plasma Levels of MASP-1 and MASP-2 are Elevated in Type 1 Diabetes and Correlate with Glycaemic Control . Clin Exp Immunol 2014 Dec 23. doi: 10.1111/cei.12574

## 2. Un passeur de cocaïne identifié

La barrière hématoencéphalique (BHE) est la principale interface d'échange entre le sang et le cerveau. La vitesse à laquelle les substances psychoactives y atteignent leurs cibles pharmacologiques dépend en partie de leur capacité à traverser la BHE.

Le laboratoire mixte « Variabilité de réponse aux psychotropes » (UMR-S 1144 Inserm – Universités Paris Descartes – Paris Diderot) collaboration avec l'Institut Cochin (Inserm U1016) ont réexaminé les conditions de passage de la cocaïne à travers la BHE, *in vitro* à partir de la lignée humaine modèle hCMECD3 et *in vivo* chez la souris. Les auteurs ont mis en évidence l'implication d'un nouveau co-transporteur cocaïne – proton assurant un passage cérébral de la cocaïne, 3,4 fois plus efficace que la simple diffusion passive, seul mécanisme reconnu jusqu'à présent. Distinct des transporteurs de type SLC actuellement identifiés, cet échangeur possède des caractéristiques de transport proches de celui de la clonidine, de la nicotine et d'un opioïde antalgique, le tramadol, que l'équipe avait précédemment identifié. Cet échangeur cocaïne/proton facilite également l'entrée dans le cerveau d'autres substances d'abus comme le MDMA (ecstasy) ou le MDPV (cathinone de synthèse).

Cette découverte permet d'envisager ce nouveau transporteur comme cible thérapeutique potentielle pour limiter l'entrée et les effets dans le cerveau de certaines drogues d'abus lors de la prise en charge de dépendances. Son implication éventuelle dans la variabilité de réponse aux médicaments psychotropes est également à l'étude.

Source : Chapy H, Smirnova M, André P, Scletter J, Chiadmi F, Couraud P-O, et al. Carrier-Mediated Cocaine Transport at the Blood-Brain Barrier as a Putative Mechanism in Addiction Liability. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 1-10. doi: 10.1093/ijnp/pyu001

## 3. Un nouveau traitement pour l'angio-œdème laryngé (C)

L'angioœdème du larynx est une pathologie redoutable qui obstrue les voies respiratoires supérieures avec risque d'étouffement, exigeant une prise en charge en soins intensifs sans délai.

Son étiologie est soit par déficit héréditaire en inhibiteur C1 (C1Inh) (angio-œdème héréditaire) et frappe l'enfant et l'adolescent, plus rarement l'adulte, soit acquise à la suite d'une allergie (angio-œdème histaminique) ou une iatrogénie, notamment en complication d'un traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou même du traitement par gliptines, inhibitrices de la protéase multifonctionnelle DPP-4.

La physiopathologie de ces étiologies iatrogéniques est liée à l'accumulation de bradykinine (angio-œdème bradykinique) dont la dégradation est inhibée par ces antiprotéases ce qui provoque une perméabilité accrue des vaisseaux sanguins avec réaction vasculaire œdémateuse affectant les tissus sous-muqueux, notamment ceux du larynx. Son incidence est de 1,97 cas pour 1000 patients/an [1].

Le *New England Journal of Medicine* [2] rapporte un essai randomisé de phase II de l'icatibant (DCI, peptide antagoniste compétitif du récepteur  $\beta_2$  de la bradykinine) administré en une injection sous-cutanée de 30 mg, comparé au traitement conventionnel associant glucocorticoïde (prednisolone 500 mg, *per os*) et un antihistaminique (dexchlorphéniramine 2 mg), par voie parentérale.

Les résultats montrent une amélioration symptomatologique en environ 2 h sous icatibant contre 12 h (entre 8,0 et 18,0 h) sous traitement conventionnel avec disparition complète de l'angio-œdème en respectivement 8 et 27 h. Les effets secondaires sont une réaction douloureuse au point d'injection du soluté d'icatibant,

laquelle disparaît spontanément en 4 h au plus, tandis qu'il y a exacerbation d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sous glucocorticoïdes et antihistaminique.

Malheureusement, l'étude n'inclut qu'une population de taille très réduite (27 patients). Cependant, le bénéfice de cette nouvelle approche thérapeutique pour traiter ce syndrome mettant en jeu le pronostic vital (25 % décès) et la qualité de l'étude justifient la publication dans cette revue de référence. L'icatibant est disponible sur le marché français sous forme de soluté injectable, avec le nom de spécialité FIRAZIR® (Laboratoires Shire France SA), disposant d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) de « premier médicament indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte ayant une carence en inhibiteur de la C1 estérase. »

Augurons que cette publication, qui confirme d'autres résultats similaires déjà publiés dans la littérature, aidera à inclure l'indication d'angio-œdème du larynx pour l'icatibant.

#### Sources

[1] Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE, et al. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008; 51(6): 1624-30.

doi:10.116/HYPERTENSIONAHA.108.110270

[2] Bas M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of Icatibant in ACE-inhibitor induced angioedema. *N Eng J Med* 2015; 372(5): 418-425. doi: 10.1056/NEJMoa1312524

## 4. Quelle approche pharmacothérapeutique pour le sevrage du tabac ?

Parmi les stratégies de lutte contre le tabagisme, les thérapeutiques de substitution de la nicotine de la cigarette (TRNC) occupent une place de choix. Ainsi, les produits à base de nicotine, tels les patches, les gommes, les inhalateurs ou les cigarettes électroniques sont utilisés dans les pays d'Europe occidentale. D'autres agents pharmacologiques pour le sevrage tabagique interagissant avec les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine neuronaux comme la varénicline (CHAMPIX® 0,5 mg et 1 mg comprimé pelliculé, Pfizer France) sont aussi disponibles. Cet agoniste partiel de l'isoforme  $\alpha 2\beta 4$  de l'acétylcholine inhibe le circuit de la récompense dopaminergique activé par le tabac et en facilite son sevrage. De même le bupropion, inhibiteur de la recapture des neuromédiateurs sérotonine, noradrénaline et dopamine, est préconisé sous une présentation à libération prolongée pour le sevrage tabagique (ZYBAN LP® 150 mg comprimé pelliculé, GSK).

Une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* [1] rapporte l'essai d'un alcaloïde, la cytisine (synonymes : baptitoxine, sophorine) pour le sevrage tabagique. L'effet de ce composé extrait des graines d'une légumineuse (*Cytisus laborinum L.*), dispensé par voie orale pendant 25 jours à doses décroissantes (9, 7,5, 6, 4,5, 3 mg/j) a été comparé à celui d'un TRNC conventionnel durant 8 semaines. Les auteurs Néozélandais montrent, sur une population de 1310 fumeurs motivés pour leur sevrage, que 40 % des fumeurs de la cohorte cytisine ont cessé de fumer un mois après traitement *versus* 31 % de ceux de l'essai TRNC. Cet effet est supérieur chez la femme à celui observé chez l'homme. Six mois après arrêt de cet essai le taux de rechute était de 53 jours pour la cytisine et de 11 jours pour le TRNC. Les effets indésirables (nausées, vomissements et somnolences) étaient plus flagrants dans la cohorte cystine que dans celle TRNC. Ils ont été sévères chez 38/655 personnes avec la cytisine *versus* 19/655 pour le TRNC. Aucun de ces effets secondaires n'a conduit à l'arrêt de l'essai comparatif. Déjà en 2011, un article dans ce même journal par une équipe anglo-polonaise qui avait comparé la cytisine à un placebo [2] et avait montré l'intérêt de cet alcaloïde.

Cette molécule n'est en fait pas nouvelle dans cette indication. Elle est préconisée et utilisée depuis quelques décennies en Europe de l'Est et en Russie (Tabex® ou Desmoxan®). En revanche, elle n'est autorisée ni en Europe occidentale ni en Amérique du Nord. Elle a été supprimée du marché en Roumanie et dans d'autres pays de l'Europe de l'Est sauf en Pologne lorsque ceux-ci ont rejoint la Communauté européenne. Il serait intéressant de documenter l'argumentaire de ces retraits.

Ces deux publications pourraient susciter une étude plus approfondie de l'indication de la cytisine dans cet objectif de santé publique sachant que le coût de la cure de 25 jours de ce composé est de 20 à 30 dollars US (\$), tandis qu'il s'élève à 112 à 685 \$ pour 8 à 10 semaines de TRNC, et de 474 à 501 \$ pour 12 semaines de varénicline.

Sources :

[1] Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *N Eng J Med*. 2014; 371(25): 2353-2362. doi:10.1056/NEJMoa1407764

[2] West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. *N Eng J Med*. 2011; 365(13):1193-1200. doi:10.1056/NEJMoa1102035

## 5. Le mercure des amalgames dentaires

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) réaffirme sa volonté de voir diminuer de façon importante l'utilisation des amalgames à base de mercure dans le cadre du traitement de la carie dentaire. L'Agence précise la nécessité de limiter l'utilisation des amalgames dentaires contenant du mercure à des situations bien listées (restauration des dents permanentes postérieures (molaires et prémolaires) en cas de prévalence carieuse élevée et de lésions multiples et étendues) et de situations limitées et justifiées. Ne sont pas justifiés les amalgames dentaires chez des patients ayant des antécédents d'allergie au mercure avérés et identifiés par des tests épicutanés, ainsi que chez des patients insuffisants rénaux. Des mesures de précaution sont à prendre en compte dans certaines situations : grossesse, allaitement, polymétallisme (alliage de métaux précieux, ancrages en laiton doré, etc.), lésions lichénoïdes, blanchiment dentaire, etc.

L'Agence rappelle les bonnes pratiques à respecter au cabinet dentaire : conserver les amalgames sous conditionnement en capsules prédosées, pratiquer les fraisages et repolissages de l'amalgame sous irrigation et aspiration avec champ opératoire, éviter la concentration du mercure dans l'atmosphère du cabinet.

Enfin, il est rappelé aux chirurgiens – dentistes l'obligation légale de signaler à l'Agence toute survenue d'incident ou d'accident, lors de l'utilisation de ces dispositifs dans le cadre du système de déclaration d'incidents de matériovigilance.

Source : [wwwansm.sante.fr](http://wwwansm.sante.fr) (décembre 2014)

## 6. Une bactérie pour traiter les tumeurs solides

Une étude récente a montré que l'injection intratumorale d'une version atténuée de la bactérie *Clostridium novyi* pouvait réduire le volume de tumeurs solides non opérables chirurgicalement à la fois chez l'animal et chez l'homme. Cette propriété est liée au fait que *Clostridium novyi* est très sensible au niveau local en oxygène et ne peut se développer qu'en milieu hypoxique, celui justement rencontré au sein des tumeurs solides qu'elle peut ainsi lyser alors qu'elle est sans effet notable au niveau des tissus sains entourant la tumeur. L'injection intratumorale de spores d'une forme atténuée de cette bactérie (*C. novyi*-NT) chez des rongeurs atteints de gliomes très agressifs s'est soldée par une réduction significative de la tumeur en 48 heures sans que les tissus voisins soient atteints. Chez 16 chiens présentant de telles tumeurs solides, 37,5 % d'entre eux ont présenté une réponse positive durable et les infections bactériennes observées en tant qu'effet secondaire ont été traitées sans problème par antibiothérapie.

Encouragé par des tels résultats précliniques, les auteurs (Roberts et coll.) ont débuté un essai de phase I chez un malade présentant une métastase rétropéritonéale importante d'un léiomyosarcome. L'injection intratumorale de *C. novyi*-NT dans l'une de ces métastases, au niveau de l'épaule, s'est aussi soldée par une réduction durable et importante de la tumeur, les manifestations d'infection bactérienne, comme la fièvre, étant également très bien contrôlées par des antibiotiques. L'essai clinique se poursuit en cherchant aussi à savoir quel est le rôle de l'immunité acquise dans l'effet antitumoral de cette bactérie et s'il est possible ou non de combiner cet effet avec la chimioradiothérapie conventionnelle de ces tumeurs, par ailleurs inopérables chirurgicalement.

Sources : Roberts NJ, Zhang L, Janku F, Collins A, Bai RY, Staedtke V, et al. Intratumoral injection of *Clostridium novyi*-NT spores induces antitumor responses. *Sci Transl. Med* 2014; 6(249): ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3008982

Lokody I. Bacterial treatment for cancer. *Nature Rev Drug Discov* 2014; 13:726. doi:10.1038/nrd4447 (<http://dx.doi.org/10.1038/nrc3827>)

## 7. Effets neuroprotecteurs des nanoparticules d'adénosine « squalénoylé »



Dans la revue *Nature Nanotechnology*, l'équipe de notre collègue Patrick Couvreur rapporte les résultats spectaculaires obtenus après injection intraveineuse de nanoparticules (~120 nm) résultant de la conjugaison de l'adénosine avec le squalène, un lipide naturel biocompatible (technique dite de « squalénoylation » déjà appliquée à des molécules anticancéreuses et antirétrovirales). Les propriétés vasodilatatrices et neuroprotectrices de l'adénosine étaient, jusqu'à cette découverte, inexploitable sur le plan thérapeutique du fait de la demi-vie beaucoup trop courte de ce nucléoside dans le sang et de ses nombreux effets secondaires résultant d'une pharmacologie complexe. La technique de squalénoylation a permis de créer un véritable « réservoir » d'adénosine dans le compartiment sanguin du fait de sa protection métabolique, permettant ainsi d'exploiter au mieux ses propriétés dilatatrices au niveau des microvaisseaux et de préserver la microcirculation cérébrale à la reperfusion. Les effets neuroprotecteurs spectaculaires de l'adénosine squalénoylée (SQAd) observés sur des modèles animaux d'ischémie cérébrale et de lésion médullaire sont, d'une part, dose-dépendants, et sont observés aussi bien avant qu'après création de la lésion cérébrale ou médullaire, suivie ou non, d'une reperfusion même tardive (6 heures). Ces effets bénéfiques de la SQAd sont associés à une amélioration fonctionnelle significative (reprise de la motricité, amélioration des tests cognitifs, etc.) et sont liés à une neuroprotection du parenchyme tissulaire (endothélium vasculaire et astrocytes) secondaire à la vasodilatation induite par l'adénosine. Aucun effet secondaire ou toxique notoire n'a été observé chez l'animal. Cette étude reste bien évidemment à confirmer sur d'autres modèles animaux (primates notamment) et il faudra définir avec précision les doses optimales de SQAd à administrer, à quel moment par rapport à la survenue de la lésion, etc. Mais on peut pour la première fois penser qu'un réel pas a été franchi dans la mise au point d'un traitement neuroprotecteur efficace et puissant, aussi bien au niveau du cerveau que de la moelle épinière.

Source : Gaudin A, Temisci M, Eroglu H, Lepêtre-Mouelhi S, Faruk O, et al. Squalenoyl adenosine nanoparticles provide neuroprotection after stroke and spinal cord injury. *Nature Nanotechnol* 2014 ; 9 : 1054-1062. doi:10.1038 /nnano.2014.274

## 8. Traitements expérimentaux contre Ebola, où en est-on ?

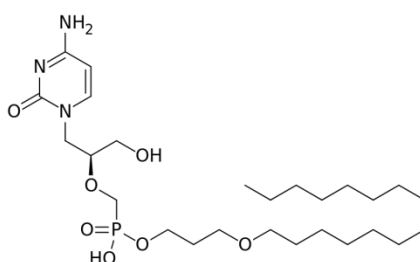
L'épidémie d'infections par le virus Ebola en Afrique de l'Ouest a suscité une accélération des procédures d'essais de vaccins et de traitements. Certains cependant pourraient ne pas aller jusqu'au bout de leur développement, faute de patients, en particulier au Libéria, malgré un léger rebond de l'épidémie la dernière semaine de janvier dont témoigne le bilan de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) du 4 février.

### Exit le brincidofovir

C'est le cas pour l'essai en cours sur le brincidofovir. Invoquant le déclin des infections ces dernières semaines, la société Chimerix, qui fabrique l'antiviral, a pris la décision, le 30 janvier 2015, de stopper – dès à présent – toute participation à des essais sur son candidat médicament contre le virus Ebola, y compris l'essai débuté le 2 janvier au Libéria. Le pays ne connaissant que 4 à 8 nouveaux cas par semaine depuis début janvier, « *il n'est pas réaliste d'envisager de recruter suffisamment de patients pour pouvoir tirer des conclusions sur l'efficacité du médicament* », comme l'a indiqué le Wellcome Trust, en confirmant le 3 février la fin de l'essai en cours.

Mené par le Dr Peter Horby (Université d'Oxford) avec le support opérationnel de Médecins sans Frontières (MSF), cet essai financé par le Wellcome Trust faisait partie du premier programme clinique d'essais adaptatifs en Afrique, décrit précédemment sur le site internet Jim.fr. Rappelons que ce programme répond à la situation d'urgence créée par l'épidémie d'Ebola avec des essais de phases II/III en ouvert, non randomisés, sans groupe placebo, et que tous les patients infectés sont traités, alors que les États-Unis privilégient les essais randomisés, contrôlés contre un traitement standard.

brincidofovir :



### L'espoir du favipiravir (définition incluse dans le dictionnaire Acadpharm)

Avec l'arrêt du brincidofovir, c'est donc tout un programme clinique qui se trouve amputé d'un essai (sur les trois prévus), au moment même où le premier, débuté le 17 décembre 2014, avec le favipiravir (ou T-705 de Toyama Chemical/Fuji Film/MediVector), donne des résultats préliminaires positifs.

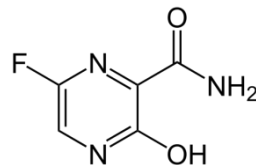
Se déroulant en Guinée au centre de traitement Ebola de MSF de Guéckédou, au centre de la Croix-Rouge française de Macenta, et au centre de l'association Alima à Nzérékoré, avec la coordination du Pr Denis Malvy (Inserm et CHU de Bordeaux), il obtient des résultats encourageants, vient d'annoncer l'Inserm le 5 février 2015.

L'analyse des 80 premiers patients inclus indique une bonne tolérance de l'antiviral aux doses employées contre Ebola et « *un signal de réduction de la mortalité à deux semaines chez certaines personnes* » résume le Pr Yves Lévy, PDG de l'Inserm, pour France Info, précisant qu'il s'agit des personnes traitées tôt après l'apparition des symptômes et qui présentent une faible charge virale. Une centaine de patients ont maintenant été inclus.

Ces données préliminaires sont les premières à montrer l'efficacité d'un traitement contre le virus Ebola, déclaré en janvier 2015, responsable de 8 981 morts pour 22 495 personnes atteintes. « *Il a été décidé d'étendre l'administration de cette molécule à d'autres sites de traitement* », a annoncé le Dr Sakoba Keïta, coordinateur national de la lutte contre Ebola en Guinée.

Le troisième essai adaptatif prévu dans le programme, coordonné par l'Institut de Médecine tropicale d'Anvers, démarrera dans les prochains jours à Conakry, en Guinée, pour tester l'impact d'une immunothérapie passive par du plasma de malades guéris de l'infection. Il est prévu de recruter entre 200 et 300 patients. Un groupe de comparaison inclut des patients qui ont reçu le traitement standard avant que le plasma de convalescent ne soit disponible ou pour lesquels il n'y a pas de plasma compatible. La combinaison du favipiravir à l'immunothérapie passive pourrait être envisagée d'après l'entretien avec Denis Malvy dont le JIM s'était fait l'écho en novembre dernier. Un essai américain contrôlé contre un traitement standard a par ailleurs déjà commencé au Libéria mi-décembre pour tester le plasma de convalescents à l'hôpital de Monrovia chez environ 70 personnes, avec le financement de la Fondation Bill & Melinda Gates (1). Il est organisé par Clinical RM, une société de recherche sous contrat, de l'Ohio, en coordination avec les NIH et l'OMS.

favipiravir :



### Bientôt un essai du ZMapp

L'antiviral BCX4430 de BioCryst est entré en phase clinique mi-décembre 2014, aux États-Unis, avec un premier essai randomisé de phase I, prévu chez 88 volontaires. La société a annoncé la semaine suivante les résultats positifs de son essai en cours chez le singe, avec 66,7 % à 100 % de survie à 41 jours, selon les doses employées et une réduction moyenne d'environ un facteur 1000 de la charge virale.

Très attendu, le premier essai clinique testant l'innocuité et l'efficacité du cocktail de trois anticorps monoclonaux ZMapp (Mapp Biopharmaceutical) devrait débuter prochainement au Libéria et inclure de 100 à 150 volontaires, selon des précisions apportées le 22 janvier 2015, par le Dr Robin Robinson, directeur de l'Autorité américaine de développement et de recherche biomédicale avancée (BARDA).

Tekmira Pharmaceuticals a, d'autre part, conclu un accord, le 22 décembre 2014, avec l'Université d'Oxford pour fournir aux chercheurs une centaine de traitements de TKM-Ebola adaptés à la souche virale actuelle pour des essais en Afrique de l'Ouest, prévus pour démarrer début 2015.

Gustavo Palacios et ses collaborateurs identifient 10 différences de séquences génétiques (2) entre la souche virale actuelle, EBOV/Mak, et les deux souches responsables des épidémies de 1976 et 1995 au Zaïre, qui pourraient avoir un impact potentiel sur l'efficacité des traitements ciblant le virus. Mais, ils soulignent que les candidats médicaments en cours de développement, le ZMapp, l'ARN interférent TKM-Ebola (Tekmira) et l'ARN antisens AVI-7537 (Sarepta Therapeutics), « *ont été conçus pour minimiser l'impact de mutations individuelles liées à l'évolution d'un variant* », soit en incluant des zones très conservées, soit pour le ZMapp plusieurs anticorps se liant à des régions distinctes de la glycoprotéine. Ebola, un virus à séquencer régulièrement, peuvent-ils conclure.

Sources:

1. Butler D. First trials of blood-based Ebola therapy kick off. Nature (News & Comment). 2014; doi:10.1038/nature.2014.16564

2. Kugelman JR, Sanchez-Lochart M, Andersen KG, Gire S, Park DJ, et al. Evaluation of the Potential Impact of Ebola Virus Genomic Drift on the Efficacy of Sequence-Based Candidate Therapeutics. *mBio* 2015; 6(1). pii: e02227-14. doi:10.1128/mBio.02227-14. Copyright © <http://www.jim.fr>

## 9. Un modèle 3D de la maladie d'Alzheimer

Une équipe de Boston (États-Unis) a fait croître, *in vitro*, des neurones humains présentant les signes de la maladie d'Alzheimer. Pour obtenir ces neurones, ils ont inséré des gènes portant des mutations responsables de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer. Ces mutations ont été effectuées au niveau de la protéine précurseur des plaques  $\beta$ -amyloïdes [une protéine transmembranaire qui peut subir plusieurs clivages par des sécrétases et donner lieu à différents peptides] et de la présiline 1. Ils ont ensuite placé ces cellules au sein d'un gel épais. Ce dispositif leur a permis d'obtenir des neurones adultes malades, en trois dimensions. Ces neurones ont montré des caractéristiques très proches de celles des cellules des patients.

D'ores et déjà, cette même équipe a montré qu'en bloquant la formation des plaques amyloïdes à l'aide de certaines molécules, les protéines « tau » devenaient incapables de désagréger le squelette des neurones.

Source : Choi SH, Kim YH, Hebish M, Sliwinski C, Lee S, D'Avanzo C, et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature* 2014; 515(7526): 274-8. doi: 10.1038/nature13800

## 10. Un champignon pour lutter contre l'antibiorésistance

Un champignon retrouvé dans le sol de la Nouvelle-Écosse<sup>1</sup> pourrait permettre de lutter efficacement contre l'antibiorésistance, un problème qui fait des dizaines de milliers de morts chaque année.

Des chercheurs des Universités canadiennes McMaster et de la Colombie-Britannique et leurs collègues de l'Université britannique de Cardiff, ont découvert qu'une molécule extraite de ce champignon l'aspergillomarasmine (AMA) bloque l'activité du gène NDM-1, qui permet à plusieurs pathogènes de résister aux antibiotiques. Le gène NDM-1 immunise notamment les pathogènes à l'effet des carbapénèmes, une classe d'antibiotiques semblable à la pénicilline.

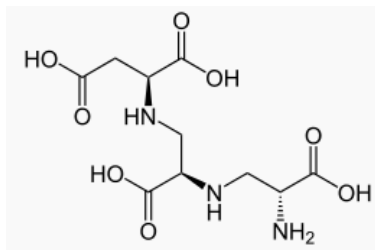
Gerry Wright de l'Université McMaster, et ses collègues, ont infecté des souris d'une bactérie porteuse du gène NDM-1. Les souris, qui ont reçu à la fois l'AMA et des carbapénèmes, ont été guéries, tandis que celles qui n'ont reçu que l'AMA ou un antibiotique sont mortes, démontrant ainsi que l'AMA restaure l'efficacité des carbapénèmes. Ces effets ont été retrouvés pour le méropénème, un carbapénème découvert en 1987 par des chercheurs japonais, vis-à-vis d'entérobactéries, d'*Acinetobacter* (bactéries Gram négatif) et de *Pseudomonas* (bactéries mobiles aérobies Gram négatif).

Selon Patrice Courvalin<sup>2</sup>, des études antérieures ont montré que l'aspergillomarasmine avait peu d'effets secondaires, lorsqu'elle est administrée chez la souris (légère variation de la pression artérielle – ce qui est important pour cette molécule par ailleurs inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II). Bien que ce soit encourageant, les effets vis-à-vis d'autres enzymes de mammifères doivent être vérifiés avant tout développement, ajoute-t-il. Il reconnaît que la mise au point de nouveaux antibiotiques à partir de produits naturels n'est pas tâche aisée, mais que le réservoir de produits naturels ayant vocation à posséder une activité antibactérienne est loin d'être épuisé. Selon lui, et contrairement aux industriels de la pharmacie, le criblage de tels produits est encore plein d'avenir.

Sources :

1. King AM, Reid-Yu SA, Wang W, King DT, DePascale G, Strynadka NC, et al. Aspergillomarasmine A overcomes metallo- $\beta$ -lactamase antibiotic resistance. *Nature* 2014; 510(7506): 503-6. doi:10.1038/nature13445
2. Méziane-Chérif D, Courvalin P. To the rescue of old drugs. *Nature* 2014; 510(7506): 477-8. doi:10.1038/510477a





Aspergillomarasmine A

## 11. La réémergence des produits naturels pour la découverte de nouveaux médicaments à l'heure de la génomique

Les produits naturels ont toujours été une riche source de composés permettant la découverte de nouveaux médicaments. Cependant, on constate au cours des deux décennies passées, une diminution de l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques pour ce type de projets de recherche, d'une part en raison du renforcement de la réglementation encadrant l'utilisation de ressources biologiques endémiques issues de la biodiversité naturelle (convention de Rio et protocole de Nagoya) et, d'autre part, en partie à cause des barrières techniques pour la sélection par cribles à haut débit (« *high throughput screening* ») qui sont largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique, mais peu adaptées aux extraits conventionnels de produits naturels. L'article cité passe en revue des stratégies nouvelles destinées à réduire les barrières à l'utilisation de produits naturels pour la découverte de nouveaux principes actifs sur des cibles variées. L'article détaille l'utilisation d'approches « omiques » telles que la génomique, la protéomique ou la métabolomique qui permettent de dépasser les limitations des méthodes traditionnelles d'étude des produits naturels. De plus, l'article montre l'apport des nouvelles méthodes analytiques ultrasensibles, par exemple l'utilisation de microcryosondes RMN pour la détermination de structures de molécules sur des échantillons faiblement concentrés. L'article présente des exemples récents de produits naturels qui ont conduit par ces méthodes innovantes à la découverte de médicaments antimicrobiens et de nouveaux inhibiteurs d'interactions protéine/protéine. L'article se conclut sur une note optimiste estimant que les nouveaux tests fonctionnels et les cribles phénotypiques contribueront à donner un regain d'intérêt à la recherche de principes actifs issus de produits naturels.

Source : Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn R. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Rev Drug Discov* 2015; 14(2): 111-129. doi:10.1038/nrd4510

## Santé et Environnement

### Leishmaniose : prévention d'une maladie mortelle.

Derrière ce nom un peu étrange se cache une maladie peu connue, qui affecte jusqu'à 40 000 chiens, mais aussi une vingtaine d'hommes chaque année en France.

Transmise au chien par la piqûre d'un petit moucheron, le phlébotome, ou « mouche des sables », la maladie se caractérise par des rougeurs et par un dessèchement de la peau, une insuffisance rénale, une perte de poids ou encore des ganglions qui, à terme, raccourcissent l'espérance de vie. Une fois diagnostiquée, la vie de l'animal dépasse en effet rarement les deux ans. Aujourd'hui, des traitements existent, mais ils ne permettent pas de guérir. Ils atténuent simplement les douleurs et allongent la vie des chiens.

Face à la gravité de cette maladie, des vétérinaires ont organisé une campagne de prévention, dans trois grandes villes : Montpellier, Nice et Perpignan. Le sud de la France, où l'on rencontre le plus de phlébotomes, en raison d'un climat plus clément, est de fait plus particulièrement touché par le phénomène.

Cette campagne a aussi été l'occasion de rappeler que la maladie peut également être transmise à l'Homme. Toutes les régions du monde ne sont pas touchées de manière homogène. Si en France, seule une vingtaine de cas sont enregistrés chaque année, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que près de 14 millions de personnes souffrent de la maladie, surtout dans certains pays en voie de développement.

La pathologie existe sous plusieurs formes : la leishmaniose cutanée et la leishmaniose cutanéomuqueuse, moins grave, mais aussi la leishmaniose viscérale qui, elle, est mortelle en l'absence de traitement.

Transmise du chien à l'Homme, elle se caractérise par des lésions de la peau et des ulcérations qui affectent dans les cas les plus graves les muqueuses, ainsi que les cartilages du visage. Cela entraîne une destruction progressive de la cloison nasale, des lèvres, du palais ou du larynx. Enfin, dans le cas de la leishmaniose viscérale, certains organes comme la rate, le foie et les ganglions sont aussi affectés et se mettent à gonfler.

Un traitement en injections locales à base d'antimoniote de méglumine existe, mais étant donné ses effets limités, l'OMS comme les vétérinaires préconisent surtout la prévention pour éviter d'attraper la maladie. Cela passe notamment par une utilisation d'insecticides, notamment en été, et par un port de colliers imprégnés de deltaméthrine, repoussant les moucheron, pour les chiens.

## Biotechs dans le domaine de la santé

### POIETIS

L'ingénierie tissulaire permet de développer des substituts biologiques pouvant restaurer, maintenir ou améliorer les fonctions des tissus biologiques voire des organes. Une de ces applications permet la création de modèles physiologiques pour des études pharmacologiques ou toxicologiques (par exemple, des analogues de peau ou de cornée servant à évaluer la toxicité ou le caractère irritant d'une nouvelle molécule).

La société bordelaise de biotech Poietis a signé une licence exclusive et mondiale, avec l'Université de Bordeaux, pour exploiter sa technologie, unique au monde, de bio-impression laser 3D de tissus vivants. Poietis est née dans les laboratoires de l'Inserm, sous la responsabilité de Fabien Guillemot, Président de la société. L'accord signé avec l'Université de Bordeaux ouvre à Poietis des perspectives considérables sur le marché international.

Source : <http://ast-innovations.com/wp-content/uploads/POIETIS.pdf>

### STILLA TECHNOLOGIES

Stilla Technologies, une start-up de l'Université Paris-Saclay figure parmi les 58 projets récompensés le 20 mars 2014, dans le cadre de la 1<sup>re</sup> phase du Concours mondial de l'innovation. Cette start-up développe et commercialise une plateforme d'analyse génétique ultrasensible, qui s'adapte naturellement aux besoins des scientifiques qui inventent les tests génétiques de demain. Rémi Dangla, son fondateur est un jeune ingénieur français qui, devant l'une des principales difficultés dans le diagnostic génétique de beaucoup de maladies, a créé une plateforme d'analyse génétique, fondée sur la technologie microfluidique, qui simplifie l'identification de gènes spécifiques.

Le dispositif conçu par R. Dangla et ses collaborateurs est en phase d'étude au sein des laboratoires de recherche de l'entreprise. La puce qu'ils ont créée est conçue pour que, lorsqu'une goutte de sang est injectée, elle se fragmente en dizaine de milliers de gouttes. Les puces utilisent des gradients de tension superficielle pour produire, déplacer et assembler les gouttelettes sur leur base. Le système est passif, ce qui évite la contamination ou l'introduction de biais de la part du chercheur.

Mais, ce qui différencie réellement le produit conçu par ce jeune ingénieur, c'est la facilité de cette technologie à s'intégrer aux instruments automatisés qui existent déjà sur le marché du diagnostic. R. Dangla affirme : « *Nous croyons que notre technologie permet un positionnement unique. Avec la même technologie de base, nous allons offrir une plateforme PCR-digitale, ouverte et flexible, idéale pour les chercheurs* ». De cette façon, le dispositif deviendra une solution intégrale pour des applications industrielles et cliniques.

Source : <http://www.tr35france.com/remi-dangla/>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n° 26 : A. Berdeaux, C. Monneret, A. Gouyette, F. Trivin, et J.-M. Grognet.