Lettre de Veille Scientifique

du 01/09/2021
Numéro 84

L'Académie, une expertise scientifique au service de la santé publique

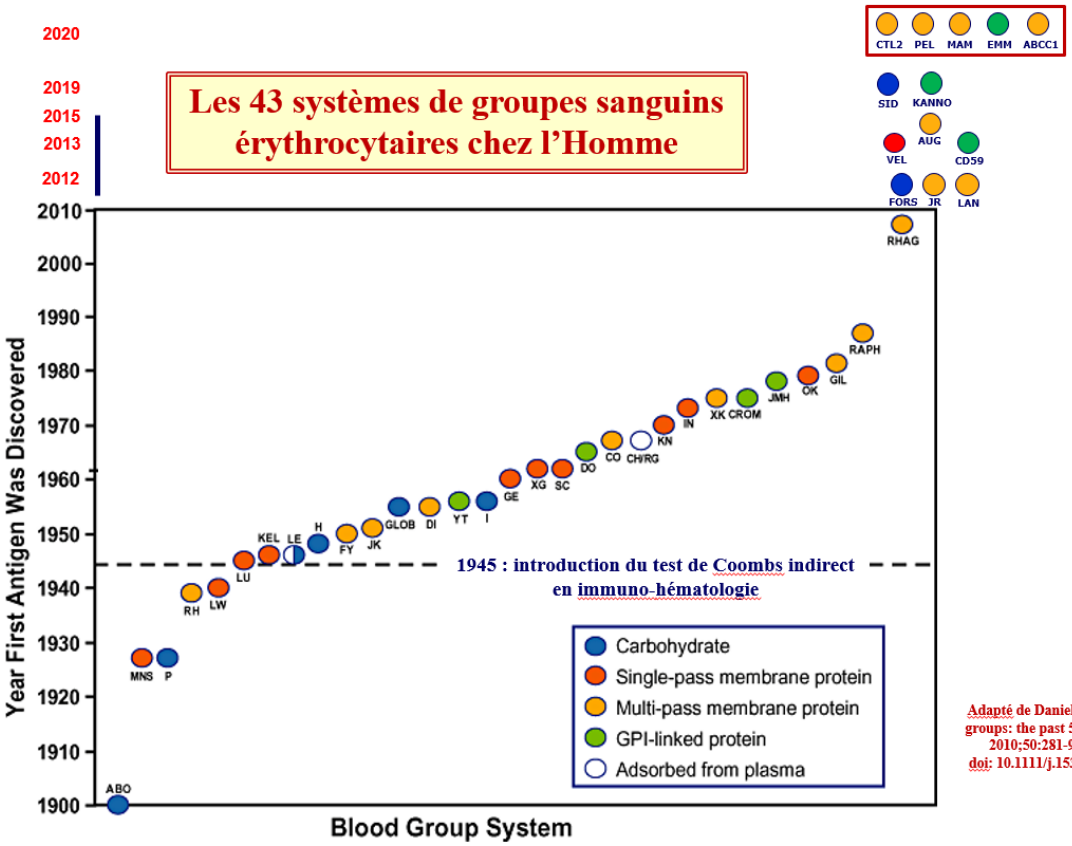
Santé publique - Médicaments - Produits de santé - Biologie - Santé et Environnement

Toute l'activité de l'Académie nationale de Pharmacie est accessible sur www.acadpharm.org

Actualité

DECOUVERTE DE CINQ NOUVEAUX SYSTEMES DE GROUPES SANGUINS ERYTHROCYTAIRES EN 2020 : CTL2, ABCC4, MAM, EMM ET ABCC1

Le premier système de groupe sanguin, ABO, fut découvert en 1901 par Karl Landsteiner (Prix Nobel 1930). Trois autres systèmes suivirent jusqu'en 1940 : MNS, P1PK1, RH. Grâce à l'apport majeur du test de Coombs indirect, permettant la recherche d'anticorps antiérythrocytaires de manière plus sensible, environ 20 nouveaux systèmes furent caractérisés entre les années 1940 et 2000 (LU, KEL, LE, FY, JK, etc.). En 2002, 29 systèmes étaient officiellement reconnus. Il fallut cependant attendre 2010 avant de découvrir le trentième. De nouvelles approches techniques (immunochimie, spectrométrie de masse, NGS, protéomique) ont permis la mise en évidence de 12 nouveaux systèmes depuis 2012, dont 5 pour la seule année 2020 : CTL2, ABCC4, MAM, EMM, ABCC1. CTL2 (SLC44A2) est un transporteur de choline. Les sujets de groupe rare VER$^-$, dépourvus de protéine CTL2, souffrent d'un déficit auditif et d'une fragilité neurovasculaire. ABCC4 (MRP4) est un ABC transporteur bien connu des oncohématologues en raison de nombreux variants impliqués dans la chimiorésistance.



Adapté de Daniels G, Reid ME. Blood groups: the past 50 years. *Transfusion*. 2010;50:281-9 Feb;50(2):281-9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02456.x

Le groupe rare PEL$^-$, n'exprimant pas ABCC4, est associé à une altération modérée de la fonction plaquettaire [1]. Le système MAM est porté par la protéine EMP3 [2]. Les rares sujets MAM$^-$, n'exprimant pas EMP3, n'ont pas de phénotype clinique apparent. Le système EMM est codé par le gène *PIGG*. L'enzyme PIGG intervient dans la biosynthèse des protéines à ancrage glycosylphosphatidylinositol. Les individus de groupe rare EMM$^-$, dépourvus d'enzyme PIGG, sont atteints d'un déficit intellectuel et de troubles neuromoteurs [3]. ABCC1 (MRP1) est un transporteur à cassette liant l'ATP (ABC, pour *ATP-binding cassette*), connu de longue date en cancérologie dans le domaine de la résistance pléiotropique aux médicaments anticancéreux. Les sujets de groupe rare WLF$^-$ n'expriment pas ABCC1 et semblent présenter une fonction rénale altérée. Ces travaux démontrent que la découverte de nouveaux systèmes de groupes sanguins va bien au-delà de la seule thématique de l'immunohématologie et de la transfusion, et peuvent présenter un intérêt majeur dans de nombreux autres domaines de la santé.

En savoir plus ?

1. Lack of the multidrug transporter MRP4/ABCC4 defines the PEL-negative blood group and impairs platelet aggregation. Azouzi S, Mikdar M, Hermand P, Gautier EF, Salnot V, Willemetz A, *et al*. *Blood*. 2020 Feb 6; 135(6): 441–448. doi: 10.1182/blood.2019002320
2. Disruption of the tumour-associated EMP3 enhances erythroid proliferation and causes the MAM-negative phenotype. Thornton N, Karamatic Crew V, Tilley L, Green CA, Tay CL, Griffiths RE, *et al*. *Nat Commun*. 2020 Jul 16; 11(1):3569. doi: 10.1038/s41467-020-17060-4
3. Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. Duval R, Nicolas G, Willemetz A, Murakami Y, Mikdar M, Vrignaud C, *et al.* *Blood*. 2021 Mar 24: blood.2020009810. doi: 10.1182/blood.2020009810

Rédacteur/Contact : Thierry PEYRARD (thierry.peyrard@efs.sante.fr)

Coups de cœur

UN GENE NEANDERTALIEN AUGMENTERAIT LA PERCEPTION DOULOUREUSE

d'après https://fr.wikipedia.org/wiki/Homme_de_N%C3%A9andertal#/media/Fichier:Reconstruction_of_Neanderthal_woman.jp

Les canaux ioniques perméables au sodium de type NaV1.7 sont impliqués dans la transmission des influx douloureux dans les fibres sensorielles. Ils sont activés par les variations du voltage membranaire. Une équipe animée par Svante Pääbo de l'Institut Max Planck de Leipzig, connue pour avoir séquencé à haute résolution plusieurs génomes néandertaliens, a récemment montré que nos cousins paléolithiques abritaient des mutations « gain de fonction » dans le gène *SCN9A* codant NaV1.7.
Si la plupart des variants dont nous avons hérité (environ 1 % à 3 % du génome) se traduisent (quand ils sont exprimés) par des mutations ponctuelles, le fait qu'ici un cortège de 3 substitutions d'acides aminés ait été conservé chez plusieurs néandertaliens signerait une sélection naturelle. Or, chez *Homo sapiens*, des mutations « perte de fonction » dans *SCN9A* provoquent une insensibilité congénitale à la douleur et des anosmies, tandis que des mutations « gain de fonction » entraînent des neuropathies accompagnées d'hypersensibilité à la chaleur.
Les auteurs ont exprimé des canaux NaV1.7 triplement mutés dans des cellules-hôtes et ont observé un déplacement des courbes d'inactivation des courants sodiques vers les potentiels plus dépolarisés. Ce phénomène électrophysiologique rend ces canaux plus facilement activables, ce qui aurait augmenté la sensibilité des nocicepteurs néandertaliens.

Pour tester l'hypothèse, les auteurs ont recherché la présence des variants dans l'*UK Biobank* (lien : https://www.ukbiobank.ac.uk), une vaste cohorte alignant des données phénotypiques et génomiques de près d'un demi-million de sujets de Sa Majesté. Bien qu'aucun participant ne se soit révélé homozygote, environ 0,4 % d'entre eux portaient les 3 mutations néandertaliennes à l'état hétérozygote, et rapportaient une fréquence accrue d'épisodes douloureux.
Homo neanderthalensis a inventé les rites funéraires et nous a légué des kilobases d'ADN. Il demeure incertain qu'il ressentait davantage la douleur, notamment parce que celle–ci implique aussi une dimension émotionnelle. Mais, il est séduisant de penser que nos cousins étaient plus sensibles aux stimuli de leur environnement. Peut-être en humaient-ils aussi plus nettement les odeurs ?

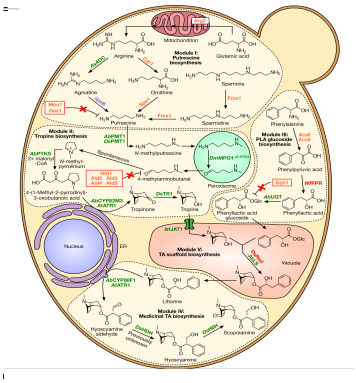
En savoir plus ?

Zeberg H, Dannemann M, Sahlholm K, Tsuo K, Maricic T, Wiebe V, Hevers W, Robinson HPC, Kelso J, Pääbo S. A Neanderthal Sodium Channel Increases Pain Sensitivity in Present-Day Humans. Current Biol. 2020; 30: 3465–3469. https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.045

Rédacteur/Contact : G. Andrees BÖHME (bohme@noos.fr ; andrees.bohme@gmail.com)

BIOTECHNOLOGIES ET SYNTHESES D'ALCALOÏDES A STRUCTURE TROPANE

Les alcaloïdes, dont ceux à structure tropane, sont des agents naturels thérapeutiques majeurs. Pour des raisons économiques, ils proviennent de plantations de pays tropicaux avec ses risques géopolitiques d'approvisionnement. Les voies de synthèses biologiques naturelles sont nombreuses et impliquent de très nombreux compartiments cellulaires (cytosol, mitochondries, chloroplastes, peroxysomes, réticulum, vacuoles), de nombreux types cellulaires (péricycles racinaires, endoderme, cortex) et différents tissus.



D'après https://doi.org/10.1038/s41586-020-2650-9

Par constructions de modules de voies de synthèses au sein de levures, des chercheurs de l'Université de Stanford et de San Francisco ont réussi à produire de la scopolamine et de l'hyoscyamine à partir de simples sucres et d'acides aminés. Le défi a été de construire des modules fonctionnels et leur assemblage dans une souche de levures (CSY1251) déjà construite pour produire la brique de base tropine. Grâce à une approche de génomique fonctionnelle, il a été permis d'identifier une enzyme indispensable, une oxydoréductase qui permet d'arriver à la molécule finale. Les travaux ont conduit à la construction d'une nouvelle souche CSY1294 qui intègre les enzymes nécessaires aux différentes étapes de la synthèse totale.
La transposition vers des synthèses industrielles est en cours et est estimée à une ou deux années.

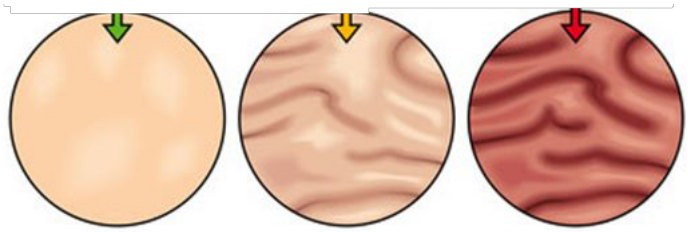
En savoir plus ?

Srinivasan P, Smolke C. Biosynthesis of medicinal tropane alkaloids in yeast. *Nature*, 2020, 585, 614–619. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2650-9

Rédacteur/Contact : Frédéric BONTE ("fredbo45" <fredbo45@yahoo.com>)

PEAU ET VIEILLISSEMENT

Avec le temps, rides, ridules, kératoses, défauts de pigmentation et relâchement cutané modifient progressivement notre apparence. Lutter contre l'apparition des signes de l'âge est une préoccupation des dermatologues et des cosmétologues. Les mécanismes biologiques sous-jacents aux marques visibles (et invisibles) du vieillissement cutané font l'objet d'un numéro spécial du *Journal of Investigative Dermatology*.



Ainsi sont abordés les vieillissements moléculaire, cellulaire et tissulaire. Au niveau moléculaire, l'accumulation des dommages de l'ADN, la baisse de leurs systèmes de réparation, les altérations épigénétiques, l'instabilité génomique et les dysfonctionnements mitochondriaux soulignent la complexité des interactions moléculaires biologiques. Au niveau cellulaire, l'accumulation des fibroblastes sénescents, l'incapacité des cellules NK à les éliminer correctement et la libération de médiateurs proinflammatoires perturbent la matrice extracellulaire et les interactions épiderme – derme. Au niveau tissulaire, le déclin des capacités régénératives et de la plasticité cellulaire est impliqué dans les altérations de la réparation, de la cicatrisation et de la santé du scalp chez les sujets âgés. L'ensemble des altérations tissulaires influence aussi fortement les réactions immunes nécessaires à la peau pour se défendre des attaques externes. Tous ces phénomènes sont interdépendants et contribuent ainsi à perturber encore plus l'homéostasie nécessaire à une peau en bonne santé. La richesse des analyses des différents articles, incluant les limites des différents modèles exposés ainsi qu'une infographie de qualité, offre de nouvelles pistes d'actions pour pouvoir conserver le plus longtemps possible une peau plus jeune.

En savoir plus ?

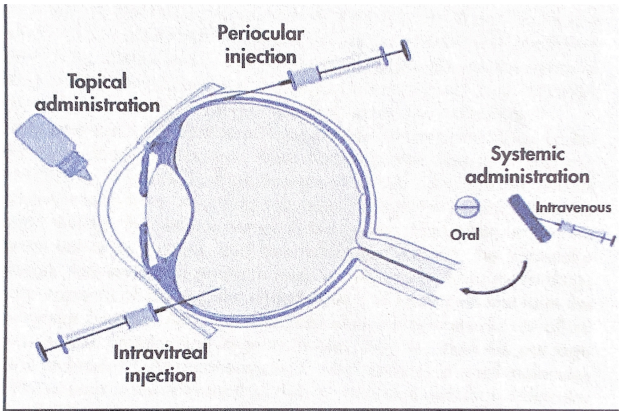
Journal of Investigative Dermatology, Aging and the skin, special issue, April 2021, vol. 141, issue 4S.
https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.12.002

Rédacteur/Contact : Frédéric BONTE ("fredbo45" <fredbo45@yahoo.com>)

Mise au point

COMMENT AMELIORER LA BIODISPONIBILITE DES MEDICAMENTS DESTINES AUX AFFECTIONS OCULAIRES ?

Un facteur commun aux différentes voies d'administration oculaire est la faible biodisponibilité. Une revue réalisée par une équipe hospitalo-universitaire permet de faire le point sur les formes galéniques actuelles et en développement. Les formes liquides (collyres) sont rapidement éliminées par le flux lacrymal. Les substances médicamenteuses sont absorbées par diffusion passive par voie intracornéenne ou conjonctivale. L'augmentation du temps de contact peut être obtenue par épaississement de la préparation, en utilisant des viscosifiants hydrophiles. Les émulsions L/H (huile dans l'eau) améliorent la biodisponibilité des principes actifs lipophiles, des suspensions peuvent convenir aux produits peu solubles.



Les nanotransporteurs sont intéressants en cas de substances instables et/ou nécessitant un contrôle de leur diffusion. Les lentilles oculaires chargées de substances actives sont des systèmes de délivrance non invasifs, chargées avec des principes actifs de faible affinité pour le polymère constituant la lentille, pour favoriser leur libération. Les inserts conjonctivaux et les implants sont placés dans le cul-de-sac conjonctival, certains sont biodégradables, ce qui évite de les retirer après la libération du principe actif, mais la plupart ne le sont pas, comme les minicomprimés ou les anneaux, permettant de prévoir l'administration de substances sur une longue période (par exemple : Ocusert® chargé de pilocarpine laissé en place une semaine). De petits implants, introduits dans le conduit lacrymal, ont pour avantages de ne pas être invasifs et de maintenir une libération régulière de substance actives (Dextenza® à base de dexaméthasone commercialisé aux États-Unis).
Après des injections intravitréennes, les substances actives sont éliminées soit par la chambre antérieure de l'œil, soit par voie postérieure pour les petites molécules capables de passer les barrières oculaires. Le principe actif doit rester stable *in situ*, seuls des implants sont commercialisés, introduits soit chirurgicalement soit par injection (dexaméthasone Ozurdex®, fluocinolone Iluven®, ganciclovir Vitrasert®). A partir de l'injection d'un implant par voie subconjonctivale, le produit évite l'élimination par la circulation sanguine et lymphatique et peut ainsi passer à travers la sclérotique et la choroïde pour atteindre la rétine (dexaméthasone Surodex® formé d'acide polylactique-co-glycolique ou PLGA). Les principes actifs administrés par voie subchoroïdale diffusent lentement pour atteindre la choroïde et la rétine : des implants, des micro-aiguilles et des micro- ou nanoparticules sont en essais cliniques, notamment pour des combinaisons de triamcinolone et d'anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). La voie transsclérotique court-circuite le segment antérieur de l'œil, mais la biodisponibilité est alors moins bonne, le système de délivrance en développement fait appel à l'iontophorèse (corticoïdes Visulex®). L'administration systémique permet d'atteindre principalement la choroïde, mais le passage vers la rétine est empêché par la barrière hématorétinienne traversée par seulement les petites molécules lipophiles. En conclusion, l'amélioration de la biodisponibilité pour les différents compartiments de l'œil reste difficile, le développement des formes solides à libération prolongée parait le plus prometteur.

En savoir plus ?

A. Castro-Balado, C. Mondelo-Garcia, I. Zarra-Ferro, A. Fernandez-Ferreiro. New ophthalmic drug delivery systems. *Farmacia Hospitalaria* 2020; 44, 4: 149–157. doi: 10.7399/fh.11388

Rédacteur/Contact : Jean-Claude CHAUMEIL (jcchaumeil@gmail.com)

MÉDICAMENT ET PRODUITS MÉDICAUX : PROPOSITION DE LOI PORTANT CRÉATION D'UN PÔLE PUBLIC

Le sujet des pénuries des médicaments connaissait depuis une dizaine d'années une progression inexorable. L'Académie nationale de Pharmacie avait d'ailleurs déjà alerté de ce risque majeur pour notre santé publique, dès 2011, lors d'une séance autour du thème « Matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé », mais aussi dans son rapport sur « l'indisponibilité des médicaments » publié en 2018. La première vague épidémique de SRAS-CoV-2 a rappelé avec vigueur la menace toujours plus grande de notre perte de souveraineté sanitaire.
C'est dans ce contexte sanitaire singulier que Mme la Sénatrice Laurence Cohen a soumis, en première lecture, une proposition de Loi relative à la création d'un pôle public du médicament et des produits médicaux le 27 juillet 2020. Parmi les recommandations inspirées de modèles étrangers et s'inscrivant dans la continuité des recommandations du rapport de la mission d'information du Sénat sur les pénuries de médicaments et vaccins (2018), de la feuille de route pour 2019-2022 du ministère de la Santé et des Solidarités ou du rapport BIOT au Premier ministre, dans le cadre de la mission stratégique visant à réduire les pénuries des médicaments essentiels, la création d'un pôle public du médicament et des produits médicaux est à nouveau avancée après une première tentative, en 2006, dans le même hémicycle. Les idées-forces de cette proposition de loi sont :
– l'institution d'un programme public de production et de distribution de médicaments essentiels,
– la création d'un pôle public du médicament et des dispositifs médicaux,
– une gouvernance par un Conseil national du médicament sous la tutelle du ministre chargé de la Santé,
– le renforcement des contrôles et de la transparence des prix des médicaments et produits médicaux,
– un élargissement des possibilités de réquisition aux entreprises privées en cas d'urgence sanitaire,
– l'institution d'un observatoire citoyen des dispositifs médicaux,
Une augmentation significative du taux de contribution sur le chiffre d'affaires des industries pharmaceutiques le portant de 0,18 % à 1 %.
Si la recherche d'une meilleure coordination de la puissance publique et du privé était toute légitime, les sénateurs ont finalement rejeté la proposition lors d'une séance de débat public, le 9 décembre 2020.

En savoir plus ?

1. Proposition de Loi nº 677 portant création d'un pôle public du médicament et des produits médicaux (http://www.senat.fr/leg/ppl19-677.pdf) 2020, 1-15.
2. Rapport nº 172 fait au nom de la commission des affaires sociales sur la proposition de Loi création d'un pôle public du médicament et des produits médicaux (https://www.senat.fr/rap/l20-172/l20-1721.pdf) 2020, 1–55.

Rédacteur/Contact : François CAIRE-MAURISIER (francois.caire-maurisier@intradef.gouv.fr)

Jeune Pousse

MNEMO THERAPEUTICS

Basée à Paris, Mnemo a été fondée en 2019 par Sebastian Amigorena, chercheur CNRS à l'Institut Curie, et Michel Sadelain du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. Le plan de développement de la société de biotechnologie est piloté par sa plateforme EnfiniT composée d'un ensemble de technologies qui reposent sur un outil de découverte E-antigen, capable d'identifier avec une meilleure précision tumorale des antigènes spécifiques aux cellules cancéreuses.

À terme, Mnemo espère développer des thérapies cellulaires, avec des indications en oncologie, plus particulièrement sur les tumeurs solides et les cancers du sang, efficientes et adaptables, « en dépassant les limites actuelles des cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique ou cellules T-RAC. »
Selon plusieurs journaux spécialisés, cette jeune pousse qui développe des thérapies cellulaires pour lutter contre les cancers a bouclé un premier tour de financement de 75 M€, emmené par un trio d'investisseurs, dont Sofinnova Partners, ce qui constitue une levée de fonds record pour une jeune pousse.
Sebastian Amigorena, son fondateur est un immunologiste franco-argentin. Directeur de recherche au CNRS, il est membre de l'Académie des Sciences depuis 2005. Son équipe s'intéresse à l'analyse cellulaire et moléculaire des réponses immunitaires, en particulier dans le contexte du cancer afin de comprendre la base moléculaire de la présentation de l'antigène dans les cellules dendritiques et d'analyser les déterminants moléculaires qui contrôlent l'expression des gènes au cours de la différenciation des cellules T et de la production d'une mémoire immunologique. Il s'agit de comprendre comment l'organisation de la chromatine détermine le contrôle épigénétique des réponses des cellules dendritiques et des cellules T *in vitro* et *in vivo.*

En savoir plus ?
https://www.industriepharma.fr/car-t-levee-de-fonds-record-a-75-m-pour-mnemo-therapeutics,119569
https://science.curie.fr/recherche/biologie-interactive-des-tumeurs-immunologie-environnement/immunite-et-cancer/equipe-amigorena/

Rédacteur/Contact : Claude MONNERET (c.monneret@orange.fr)