



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° 77

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.



Dans le texte, les mots en gras et vert sont définis dans le Dictionnaire des sciences pharmacologiques et biologiques (nouveau site sécurisé — <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>).

SOMMAIRE

Mise au point

1. Les neurostéroïdes seront-ils des médicaments innovants en neuropsychiatrie ? (F)

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. Vaccins et anticorps monoclonaux : la voie orale est-elle possible ? (F)
3. Intelligence artificielle ou sérendipité (ou vice-versa) (F)
4. L-sérine et maladie d'Alzheimer (P)
5. Un champignon réparateur de mutations « non-sens » (F)
6. Le développement raisonné de vaccins contre le coronavirus SARS-CoV-2 (F)

Observation

7. La chimie toujours omniprésente dans le nouvel arsenal thérapeutique.

« Jeune pousse » dans le domaine de la santé

ORIXHA

1. Les neurostéroïdes seront-ils des médicaments innovants en neuropsychiatrie ?

La découverte de la présence et de la synthèse d'hormones stéroïdes (synthétisées à partir du cholestérol) comme la progestérone, la testostérone, l'estradiol... dans le système nerveux central, il y a une quarantaine d'années, a conduit au concept de « neurostéroïdes », et à l'ouverture d'un vaste champ de recherches en vue d'en déterminer les implications physiologiques. Il est ainsi apparu que non seulement ces hormones, mais aussi certains de leurs précurseurs et de leurs métabolites exercent des actions neurobiologiques ciblées sur la transmission synaptique et la neuroplasticité. On distingue aujourd'hui trois grandes classes de neurostéroïdes : la classe des **neurostéroïdes inhibiteurs**, qui potentialisent l'action agoniste du GABA (**acide gamma-aminobutyrique**) sur les récepteurs ionotropiques GABA-A, celle des **neurostéroïdes excitateurs**, qui, au contraire, diminue l'effet inhibiteur du GABA et renforce l'action excitatrice du glutamate sur ses récepteurs (NMDA, AMPA) et, enfin, la classe des **neurostéroïdes microtubulaires**, qui jouent un rôle clé dans la neuroplasticité au travers de leurs interactions directes ou indirectes avec la tubuline, via les protéines associées aux microtubules (MAP, pour *microtubule-associated proteins*). Comme les neurotransmissions GABAergique et glutamatergique et la neuroplasticité sont des acteurs clés dans les effets de nombreux psychotropes et jouent très probablement des rôles majeurs dans les désordres cérébraux associés aux pathologies neuropsychiatriques, de nombreuses recherches ont été conduites pour révéler les éventuelles potentialités thérapeutiques des neurostéroïdes, notamment en psychiatrie. De fait, des effets de type antidépresseur et anxiolytique ont été décrits pour certains de ces composés dans des modèles animaux validés. En clinique, une première étape a été franchie l'an dernier avec l'introduction (approuvée par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) de l'**allopregnanolone** (un métabolite de la progestérone), devenue **brexanolone** (ZULRESSO®; *Sage Therapeutics*), un neurostéroïde ciblé sur les récepteurs ionotropiques GABA-A, pour réduire la dépression sévère du post-partum. L'intérêt de cette molécule réside en particulier dans la rapidité de son action antidépressive, en seulement quelques jours, au contraire des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pour lesquels 3 à 4 semaines de prise régulière sont nécessaires pour induire les premiers effets cliniques significatifs. Cette propriété, qui répond enfin à un besoin essentiel non satisfait avec les antidépresseurs actuellement disponibles, conduit à évaluer les potentialités antidépressives d'autres neurostéroïdes, notamment des composés synthétiques non métabolisables (pour éviter leur conversion en hormones sexuelles, alors en excès, comme avec la fameuse **DHEA**, la déhydroépiandrostérone, dont un essai clinique a montré le potentiel de masculinisation chez la femme !). L'objectif recherché est de disposer de traitements innovants, à action rapide, en particulier dans les dépressions résistantes (30 à 40 % de patients sont non répondeurs aux tricycliques et aux ISRS). Dans ce cadre, les premiers résultats avec la zuranolone (SAGE-217, *SAGE Pharmaceuticals*), dérivé synthétique de l'allopregnanolone, semblent prometteurs, mais la phase III n'est pas encore terminée. Une autre indication envisagée pour la zuranolone, avec de premiers résultats convaincants, concerne certaines formes d'épilepsie, comme attendu d'un composé (modulateur allostérique positif des récepteurs GABA-A) qui potentialise la neurotransmission GABAergique. C'est aussi le cas de la ganaxolone. Enfin, des développements sont en cours du côté des neurostéroïdes microtubulaires avec notamment le composé MAP 4343 (un dérivé synthétique non métabolisable de la prégénolone, *MAPREG*), en phase clinique après la démonstration de son action « antidépressive » rapide dans des modèles animaux validés.

Ainsi, après la période « suiveur » (en anglais « *me too* » qui a vu la mise sur le marché d'une bonne dizaine d'ISRS à la suite de la fluoxétine (PROZAC®) au cours des 30 dernières années, une lacune semble être en passe d'être comblée vers de réelles innovations pharmacothérapeutiques dans le traitement de la dépression.

Sources :

Blanco MJ, La D, Coughlin Q, Newman CA, Griffin AM et al. Breakthroughs in neuroactive steroid drug discovery. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; 28(2): 61–70. Doi: [10.1016/j.bmcl.2017.11.043](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.11.043)

Froger N. Potentialités thérapeutiques des neurostéroïdes en psychiatrie. *Biol Aujourd'hui* 2019; 213 (3–4) : 131–140. Doi : [10.1051/jbio/2019023](https://doi.org/10.1051/jbio/2019023)

Gunduz-Bruce H, Kanés SJ, Zorumski CF. Trial of SAGE-217 in patients with major depressive disorder. *N Engl J Med* 2019; 381: 903–911. Doi: [10.1056/NEJMoa1815981](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815981)

Zheng W, Cai DB, Zheng W, Sim K, Ungvari GS et al. Brexanolone for postpartum depression : A meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychiatry Res* 2019; 279: 83–89. Doi: [10.1016/j.psychres.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.07.006)

2. Vaccins et anticorps monoclonaux : la voie orale est-elle possible ?

Les vaccins et les anticorps monoclonaux sont principalement élaborés sous forme parentérale, afin d'éviter les altérations et inactivations pouvant survenir au cours d'administration par d'autres voies, notamment la voie digestive. Les différentes approches de formulation font l'objet d'une large revue par une équipe bordelaise.

Le vaccin poliomyélitique sous forme liquide a permis de démontrer la réponse humorale spécifique des **immunoglobulines A** (IgA) produites par les muqueuses intestinale et nasale. Ce type de formulation a été appliqué au rotavirus, et au vaccin bactérien TY21 contre la typhoïde. Des gels thermogélifiants, se viscosifiant à 37 °C, améliorent la disponibilité par mucoadhésion.

Les formes solides présentent l'avantage de meilleures stabilité et sécurité microbiologique, ne nécessitant pas de solvant ni de respect de la chaîne du froid. La lyophilisation, et la nébulisation à basse température sont applicables aux souches vaccinales. Des préparations de souches atténuées d'*Escherichia coli* ont été proposées dans la prévention des diarrhées provoquées par ce germe, ainsi que des formulations gastrorésistantes de souches atténuées de *Vibrio cholerae*. Des comprimés, préparés par des méthodes classiques, comme la granulation humide, peuvent également être élaborés à partir de souches vaccinales inactivées, destinés aux voies buccale et sublinguale. Pour la voie digestive, un enrobage gastrorésistant est nécessaire. Des comprimés matriciels mucoadhésifs formulés au sein de l'équipe des auteurs de cet article, préparés par compaction, se sont révélés prometteurs pour l'administration de souches atténuées d'*Influenza virus*.

L'encapsulation dans des polymères biodégradables à libération prolongée, comme les acides polylactique et polyglycolique, a été appliquée sur des souches de *Salmonella typhi* avec une augmentation de leur efficacité. Les polymères méthacryliques (de type EUDRAGIT®) confèrent une protection jusqu'au niveau colique. Des polysaccharides, comme le chitosane, procurent des propriétés intéressantes de mucoadhésion et de promoteur d'absorption au niveau intestinal.

Les liposomes ont démontré leurs capacités à délivrer divers antigènes à ADN, comme un vaccin contre l'hépatite B. Les biosomes, formés avec des sels biliaires peuvent protéger des antigènes fragiles comme les toxines tétanique et diphtérique, ou encore les souches d'*Influenza A*. L'association de transporteurs et de stimulants de l'immunité a été appliquée à des antigènes : *Escherichia coli*, *Brucella abortus* et *Plasmodium falciparum*.

Pour les anticorps monoclonaux, largement inactivés par les protéases digestives, certaines fractions pourraient garder leur activité au moins localement dans les divers fragments du tractus gastro-intestinal. C'est pourquoi il y a eu de nombreux essais d'administration par voie orale sous forme de lyophilisats à reconstituer avant administration. La formulation de gélules et de comprimés à libération contrôlée, dans le but d'atteindre des sites spécifiques dans le tube digestif, surtout au niveau iléocolique, semblent manifester une meilleure activité et une meilleure tolérance que l'administration par voie parentérale. Par exemple, un anti-TNF (*tumor necrosis factor*, facteur de nécrose tumorale) monoclonal, l'**infiximab**, a été développé en comprimés ciblant l'intestin chez des patients atteints de la maladie de Crohn.

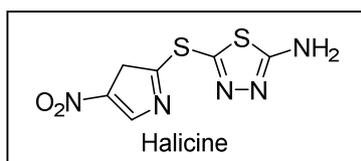
En conclusion, ces très nombreux essais de formulation par voie orale montrent des pistes très prometteuses, surtout pour les vaccins et, dans une moindre mesure, pour les anticorps monoclonaux. Les développements futurs devraient permettre de meilleures conditions d'utilisation, surtout dans le contexte difficile où sévissent certaines pathologies.

Source : Madani F, Hsein H, Busignies V, Tchoreloff P. An overview on dosage forms and formulation strategies for vaccines and antibodies oral delivery. doi.org/10.1080/10837450.2019.1689402

3. Intelligence artificielle ou sérendipité (ou vice-versa)

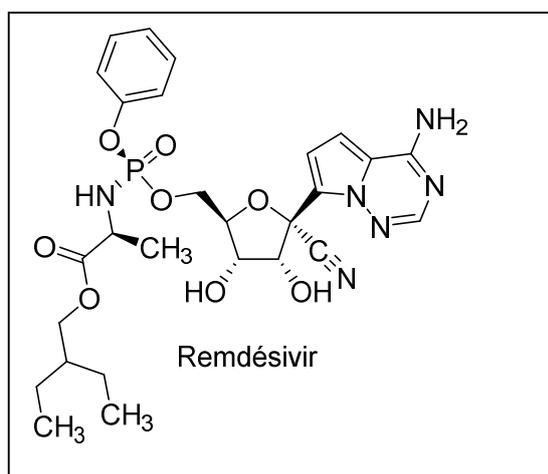
Les découvertes de médicaments par le fait du hasard (pas tout à fait dénué d'une certaine intelligence) [1] ont fait l'objet de nombreux articles et, à ce titre, les découvertes de la pénicilline (A. Fleming) d'une part, et du cisplatine (B. Rosenberg) d'autre part, sont les plus souvent citées. Face à cette sérendipité, on cite aujourd'hui les vertus de l'intelligence artificielle (IA) qui, à son tour, est appelée à rechercher dans des bases de mégadonnées des « pépites » que le scientifique ne peut imaginer, comme l'orpailleur espérer capter dans sa batée... dans un temps donné. Deux exemples récents indiquent que la piste de l'IA peut rendre d'éminents services dans le repositionnement de principes actifs connus :

- 1) Dans le domaine des antibiotiques : au regard des problèmes de santé publique, liés à l'antibiorésistance [2] et au désengagement des laboratoires pharmaceutiques puissants, dans le développement d'antibiotiques innovants par leur mécanisme d'action, permettant de traiter des patients porteurs de microbes (*Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridioides difficile*, *Acinetobacter baumannii*...) résistants aux antibiotiques, la publication récente [3] de l'équipe de James J. Collins (*Department of Biological Engineering, Synthetic Biology Center, Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, et Harvard-MIT Program in Health Sciences and Technology, MA 02139, USA*) ouvre une nouvelle opportunité de découvertes, dans ce domaine. En développant une approche d'apprentissage-machine, cette équipe a pu identifier à partir de mégadonnées (une collection de plus de 107 millions de molécules !) et d'un « jeu » de molécules de départ inhibant la croissance des bactéries *Escherichia coli* (médicaments autorisés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) validant ce concept, les produits les plus actifs (l'halicine [voir Lettre scientifique n° 76], le métronidazole, par exemple). Par la suite, cette méthodologie incluant de nombreux paramètres



(diversité chimique, pharmacologie, pharmacocinétique, toxicologie...), encore immature, a été appliquée à la recherche de molécules antituberculeuses, pour sélectionner 23 molécules, qui ont été testées pour leurs propriétés antibiotiques : huit d'entre elles sont très actives sur des souches résistantes.

- 2) Dans le domaine des antiviraux : l'équipe VirPath du CIRI (Bruno Lina et Manuel Rosa-Calatrava, International de Recherche en Infectiologie, Unité Inserm 1111 – UMR 5308 CNRS – ENS Lyon – UCBL1), en collaboration avec le laboratoire du Dr Guy Boivin (chaire de recherche du Canada sur les virus émergents, Centre de Recherche en Infectiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Québec et de l'Université Laval), a développé et validé une stratégie innovante qui consiste à identifier et exploiter directement des échantillons infectieux prélevés cliniquement, afin de sélectionner et d'utiliser des médicaments déjà commercialisés pour soigner d'autres virus [4].



Aujourd'hui, tout naturellement, leurs travaux sont focalisés — en partenariat avec l'Institut Pasteur de Lille (Jean Dubuisson, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille ou CIIL) — sur le traitement visant à éradiquer le coronavirus SRAS-CoV-2, par une combinaison de médicaments repositionnés incluant le remdésivir. Pour ce faire l'équipe a fait appel à l'IA.

Sources :

[1] C. Bohuon, C. Monneret Fabuleux hasards : histoire de la découverte de médicaments. EDSP-Sciences, Les Ulis (2009). 140 pp., ISBN : 978-2-7598-0378-1

[2] Brown ED, Wright GD. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature* 2016; 529:336–343. [Doi: https://doi.org/10.1038/nature17042](https://doi.org/10.1038/nature17042)

[3] Stokes JM, Yang K, Swanson K, Jin W, Cubillos R, et al. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell* 2020; 180(4): 688–702. [Doi : https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021)

[4] Boivin G, Rosa-Calatrava M, Lina B. Nouveaux composés antiviraux et thérapie combinée contre les virus influenza. *Virologie* 2019; 23(6) : 325–328. [Doi: 10.1684/vir.2019.0802](https://doi.org/10.1684/vir.2019.0802)

4. L-sérine et maladie d'Alzheimer

Le cerveau consomme une grande partie de l'énergie disponible dans notre organisme. Or, la phase précoce de la maladie d'Alzheimer est caractérisée par une réduction de ce métabolisme énergétique. Des scientifiques du Laboratoire des maladies neurodégénératives (CNRS/CEA/Université Paris-Saclay) et du Neurocentre Magendie (Inserm/Université de Bordeaux) viennent de mettre en évidence que la diminution de la consommation de glucose par les astrocytes conduit à une réduction de la production de **L-sérine**, un acide aminé majoritairement produit par ces cellules dans le cerveau et dont la voie de biosynthèse est altérée chez les patients Alzheimer.

La L-sérine est le précurseur de la **D-sérine**, connue pour stimuler les récepteurs NMDA, essentiels au bon fonctionnement du cerveau et à l'établissement de la mémoire. En produisant moins de L-sérine, les astrocytes sont à l'origine d'une diminution de l'activité de ces récepteurs, entraînant une altération de la plasticité neuronale et des capacités de mémorisation associées. Un apport alimentaire en L-sérine restaure les fonctions de mémorisation de ces souris.

La L-sérine étant disponible comme complément alimentaire, il convient maintenant de tester de façon rigoureuse cette molécule chez l'humain, à travers des essais cliniques encadrés, non seulement pour lutter contre les symptômes précoces de la maladie d'Alzheimer, mais aussi d'autres maladies présentant des altérations du métabolisme cérébral, comme les maladies de Parkinson ou de Huntington.

Source : Le Douce J, Maugard M, Véran J, Matos M, Jégo P, Vigneron P-A, et al. Impairment of Glycolysis-Derived L-Serine Production in Astrocytes Contributes to Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease. *Cell Metab.* 2020 Mar 3; 31(3):503–517.e8. Doi: [10.1016/j.cmet.2020.02.004](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.02.004)

5. Un champignon réparateur de mutations « non-sens »

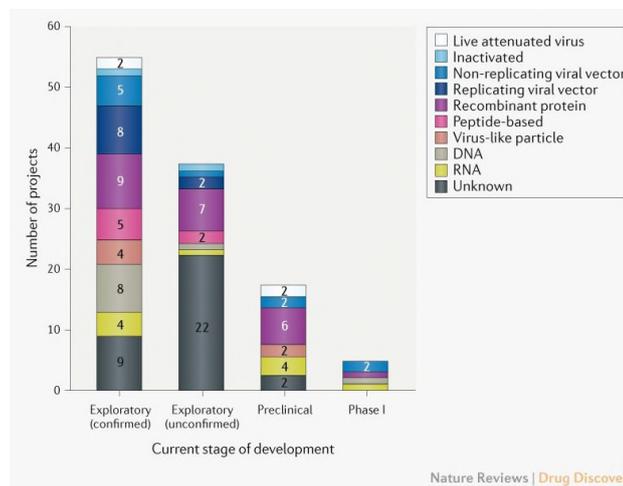
Quatre-vingts pour cent des maladies rares ont des origines génétiques (mucoviscidose, l'hémophilie, myopathie de Duchenne, etc.) et il n'existe à ce jour aucun traitement curatif pour les patients atteints de ces maladies héréditaires. Néanmoins, il est bien établi que des mutations génétiques particulières, dites mutations « non-sens » introduisant un « codon stop » au niveau du gène muté, sont impliquées dans près de 10 % des cas de maladies génétiques rares. Trois codons stop du code génétique humain ont été identifiés, le codon stop UGA étant le plus courant.

En 2017, une équipe du laboratoire CANcer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to THERapies (Inserm/CNRS/Université de Lille/Institut Pasteur de Lille/CHU Lille), en collaboration avec la Chimiothèque/Extractothèque et l'UMR 7245 CNRS Molécules de Communication et Adaptation des Micro-organismes du Muséum national d'Histoire naturelle de Paris avait montré que des extraits d'un banal champignon comestible (*Lepista inversa*) pouvait réparer des mutations non-sens dans 3 lignées cellulaires isolées chez des patients atteints de mucoviscidose.

En fractionnant des extraits de ce champignon, ces chercheurs ont récemment pu identifier un principe actif (la molécule *DAP* pour *2,6-diaminopurine*) capable de corriger les mutations non-sens associées au codon stop UGA. Cette molécule est active dans des lignées cellulaires humaines et dans plusieurs modèles animaux. Elle est par ailleurs très peu toxique. Reste maintenant à savoir si cette correction du gène muté est associée, ou non, à un bénéfice clinique, ce qui serait une avancée thérapeutique considérable pour ces maladies très invalidantes et souvent mortelles.

Source : Trzaska C, Armand S, Bailly C, Leroy C, Marchand V, Duvernoy-Berthet E et al. 2, 6-Diaminopurine as a highly potent corrector of UGA nonsense mutations. *Nat Commun.* 2020 Mars 20; 11 (1) : 1509. DOI : [10.1038/s41467-020-15140-z](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15140-z)

6. Le développement raisonné de vaccins contre le coronavirus SARS-CoV-2



Le virus SARS-CoV-2 — le septième coronavirus humain appartenant à la famille des *Coronaviridae* — provoque, depuis décembre 2019, une pandémie qui se traduit par des pathologies respiratoires aiguës appelées COVID-19 (COVID-19, pour *Coronavirus Disease 2019*). Mais, il est différent du SARS-CoV, responsable de l'épidémie qui, en 2003, provoqua le syndrome respiratoire aigu sévère ou SRAS (en anglais SARS, pour *severe acute respiratory syndrome*) et du virus MERS (acronyme de *Middle East respiratory syndrome*) qui fut à l'origine d'une autre pathologie pulmonaire, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, en 2012. De nombreux essais cliniques sont menés pour tester de nouvelles chimiothérapies, incluant des médicaments antirétroviraux ou des molécules ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché, avec d'autres indications (repositionnement).

De même, de nombreux laboratoires académiques ou Institutions (Institut Pasteur) et des entreprises pharmaceutiques, dans le monde, se sont lancés dans la quête d'un vaccin. Dans le domaine des vaccins, on note — à la date du 7 avril 2020 — près de 80 vaccins candidats, dont 5 d'entre eux sont entrés dans des essais cliniques (le premier, en date du 16 mars dernier) [1].

La séquence génétique du SARS-CoV-2 a été publiée le 11 janvier 2020.

Une publication récente [2] a démontré — par cristallographie — qu'un anticorps neutralisant (CR3022), isolé chez un patient convalescent ayant développé un SRAS, forme un complexe avec le domaine de liaison avec le récepteur de la glycoprotéine S (S pour *spike*, en raison de sa forme en pointe) du SARS-CoV-2, qui déverrouille la porte d'entrée dans la cellule humaine. La molécule CR3022 cible un épitope hautement conservé, distant du site de liaison au récepteur, qui montre une réaction croisée entre les deux coronavirus, SARS-CoV-2 et SARS-CoV.

Cette découverte ouvre des perspectives très intéressantes, notamment pour développer un vaccin sur une base structurale et obtenir des réponses croisées protectrices avec des anticorps capables de lutter contre les épidémies et pandémies à coronavirus.

Sources :

[1] Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews – Drug Discovery* 2020. doi: [10.1038/d41573-020-00073-5](https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5)

[2] Yuan M, Wu NC, Zhu X, Lee C-CD, SO RTY, Lv H, Mok CKP, Wilson IA. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains Of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* [10.1126/science.abb7269](https://doi.org/10.1126/science.abb7269) (2020)

Observation

7. La chimie toujours omniprésente dans le nouvel arsenal thérapeutique.

La montée en puissance des biomolécules ne doit pas occulter le rôle que joue toujours la chimie dans le domaine de la thérapeutique. Ainsi sur les 48 médicaments approuvés par la FDA en 2019 (voir Lettre scientifique n° 75), on ne compte pas moins de 31 entités chimiques, soit 66 %.

Ce sont en premier lieu, les six nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase comme les **zanubrutinib** (lymphome du manteau), l'**upadacitinib** (arthrite rhumatoïde modérée), le **fédératinib** (myélofibrose), l'**entrectinib** (cancer poumon non à petites cellules), le **pexidartinib** (tumeur ténosynoviale), l'**erdafitinib** (cancer de la vessie métastatique).

Dans la classe des nouveaux antimigraineux agissant comme antagoniste oral du récepteur au peptide relié au gène calcitonine (CGRP), on trouve deux petites molécules chimiques l'**ubrogépan** et le **lasmiditan**.

La classe des **immunoconjugués** comporte trois composés : 1/le **trastuzumab déruxtécane** (cancer du sein métastatique) constitué d'un anticorps dirigé contre HER2 et d'un inhibiteur de topoisomérase 1, le déruxtécane ; 2/ l'**enfortumab védotine** résultant du couplage d'un anticorps monoclonal, ayant pour cible la nectine-4 (PVRL4, *Poliovirus Receptor-related 4*), avec la **monométhylauristatine E** (ou MMAE), agent cytotoxique (carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, préalablement traité par un inhibiteur des points de contrôle immunitaire PD-1 et/ou PD-L1) ; 3/ la **polatuzumab védotine**, immunoconjugué construit à partir d'un anticorps monoclonal humanisé (IgG1-kappa) relié à la monométhylauristatine E via un bras espaceur clivable.

Dans d'autres classes thérapeutiques, on trouve :

- le **triclabendazole** (anthelminthique de la famille des benzimidazoles),
- la **brexanolone** (dépression du post-partum) un dérivé de la prégnanolone,
- le **soriamfétol** (narcolepsie), un chlorhydrate de R-2-amino-3-phénylpropyl carbamate,
- le **siponimod** (sclérose en plaques) une petite molécule de synthèse qui se lie spécifiquement aux récepteurs du sphingosine-1-phosphate de types 1 (S1P1) et 5 (S1P5),
- le **tafamidis méglumine** (traitement de l'amyloïdose à la transthyrétine),
- le **brémélanotide** (frigidité de la femme préménopausée), un hexapeptide cyclique de synthèse, analogue de l'hormone mélanotrope, la mélanocortine,

- le **sélinexor** (myélome multiple résistant ou en rechute), petite molécule de synthèse, qui a la propriété de se lier de façon réversible à la protéine impliquée dans l'export nucléaire, l'exportine 1 ou XPO1,
- le **darolutamide** (cancers de la prostate avancés ou résistants à la castration), antagoniste non stéroïdien sélectif du récepteur des androgènes,
- le **pitolisant** (narcolepsie chez l'adulte), premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, antagoniste/agoniste inverse puissant, sélectif, et actif par voie orale du récepteur H₃ de l'histamine,
- la **léfamuline** (pneumonie bactérienne), dérivé hémisynthétique à usage humain de la pleuromutiline, antibiotique d'origine fongique.

Thérapies de rupture :

- l'**istradéphylline** (maladie de Parkinson) antagoniste sélectif du récepteur A_{2A} de l'adénosine,
- le **ténapanor** (syndrome du côlon irritable) inhibiteur de l'échangeur sodium-hydrogène NHE3,
- le **trifarotène** (traitement de l'acné chez les patients de plus de 9 ans) agoniste très sélectif du récepteur RAR γ de l'acide rétinoïque,
- l'**afamélanotide** (prévention de la phototoxicité), agoniste des récepteurs de la mélanocortine,
- le **céfiderocol** (infections urinaires) nouvelle classe de céphalosporines,
- le **givosiran** (porphyrie aiguë intermittente), petit ARN interférent,
- le **cénocarbamate** (antiépileptique) blocage de canaux sodium voltage-dépendants et modulation positive allostérique des récepteurs GABA-A),
- le **voxélotor** (drépanocytose) inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S désoxygénée,
- la **lumatéperone** (dépression bipolaire) butyrophénone,
- le **lemborexant** (insomnie) antagoniste mixte des récepteurs de l'**orexine** des types 1.

Rappels :

1. les noms de médicaments (**en caractères gras et en vert académique**) sont définis selon leur dénomination commune internationale, dans le Dictionnaire des sciences pharmacologiques et biologiques de l'Académie nationale de Pharmacie, avec leur formule chimique ;
2. (**lien nouveau – site sécurisé** : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>).

« Jeune pousse » dans le domaine de la santé

ORIXHA

Chaque année, sept millions de patients décèdent d'un arrêt cardiaque extrahospitalier dans le monde. Après plus de 15 années de recherche académique, des équipes de chercheurs de l'INSERM (Institut de recherche Henri Mondor, à Créteil, et École nationale vétérinaire, à Maisons-Alfort) et de l'Université de Sherbrooke (Canada) ont mis au point une technologie innovante permettant de réduire cette mortalité, grâce aux vertus de l'hypothermie ultra-rapide. Cette technologie utilise les poumons comme échangeurs thermiques par ventilation liquide à l'aide de perfluorocarbones (PFC), ces liquides qui ont la double propriété d'être à la fois d'excellents échangeurs thermiques et gazeux. Alors qu'avec les techniques actuelles de refroidissement du corps humain, il faut attendre plusieurs heures pour atteindre la température cible de 32 à 34 °C (température permettant de protéger les organes vitaux, notamment le cerveau et le cœur, des séquelles liées à la reperfusion de l'organisme induite par la réanimation cardiorespiratoire après l'arrêt cardiaque), cette température peut être atteinte en une quinzaine de minutes par cette nouvelle méthode d'hypothermie ultrarapide qui confère, par ailleurs, un échange parfait de l'oxygène et du gaz carbonique entre le sang et les alvéoles pulmonaires. Cette technologie innovante a donné naissance, en mars 2018, à la création de la « jeune pousse » *Orixha* pour développer ce dispositif médical, afin d'améliorer le pronostic vital de l'arrêt cardiaque. Forte d'une très solide preuve de concept préclinique, *Orixha* vise une mise sur le marché à horizon de 3 à 4 ans, une fois la totalité des études cliniques réalisées chez l'homme. Ce projet a été détecté et soutenu par *Erganeo*, via un apport de fonds et la gestion des dépôts de brevets, poursuivant ainsi le travail amont de TransferTech Sherbrooke. Cette implication s'est ensuite concrétisée, le 17 juin 2019, par la signature d'une licence, ainsi que d'une arrivée au capital d'*Orixha*.

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n°77 : Alain Berdeaux, Alain Gouyette, Claude Monneret, Michel Hamon, Jean-Claude Chaumeil.

Note de la rédaction : en cette période de confinement imposé, nous avons le temps de faire de la bibliographie dans nos domaines d'intérêt. N'hésitez pas à faire profiter la Lettre scientifique de vos lectures et réflexions, sous forme de résumés, car cette Lettre est, et a toujours été, une tribune ouverte à toutes et tous.